

# МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Фармацевтичний факультет

Спеціальність – 226 «Фармація, промислова фармація»

Кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії

Допущено до захисту  
Протокол засідання  
кафедри  
№ \_\_\_\_\_ від  
“ \_\_\_\_\_ ” 2023р.

Завідувачка кафедри  
аналітичної, фізичної та  
колоїдної хімії

## ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**Кількісне визначення нітрофуралу у твердих лікарських формах**

**Виконала:** студентка 6-го курсу, групи  
1А фармацевтичного факультету

**Іплікчі Лейла Ерханівна**

**Науковий керівник:**

Доцент кафедри аналітичної,  
фізичної та колоїдної хімії, кандидат  
хімічних наук,

**Гождзінський Сергій Мартинович**

**Київ – 2024**

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.	4
Вступ.	5
Основна частина. Розділ 1. Нітрофурал, методи визначення.	7
1.1. Застосування нітрофуралу.	7
1.2. Фізико-хімічні властивості нітрафуралу.	8
1.3. Механізм дії та метаболізм нітрофуралу.	8
1.4. Фармакологічні ефекти, побічні ефекти та передозування нітрофуралу.	9
1.5. Методи ідентифікації та кількісного визначення нітрофуралу.	10
1.6. Йодометрія.	11
1.7. Спектрофотометрія.	12
Розділ 2. Експериментальна частина	13
2.1. Матеріали та методи.	13
2.1.1. Мета дослідження.	13
2.1.2. Об'єкти дослідження.	13
2.1.3. Посуд та обладнання.	14
2.1.4. Реактиви.	14
2.2. Приготування розчинів.	15
2.2.1. Приготування 0,01 М розчину йоду.	15
2.2.2. Приготування 0,1 М розчину натрій тіосульфату та 0,01 М розчину натрій тіосульфату.	15
2.2.3. Приготування 0,1 М розчину натрій тіосульфату та 0,01 М розчину натрій тіосульфату.	15
2.2.4. Приготування стандартного розчину нітрофуралу для спектрофотометричного визначення.	15
2.2.5. Приготування аналізованих розчинів з ТЛФ (Зразків 1 та 2).	16

2.2.6. Приготування 0,01 М розчину калій бромату.	16
2.2.7. Приготування 0,1 М розчину калій йодиду.	16
2.3. Методики аналізу.	17
2.3.1.1 Методика кількісного йодометричного визначення.	17
2.3.1.2. Стандартизація розчину натрій тіосульфату.	17
2.3.3. Спектрофотометричне визначення нітрофуралу.	17
2.4. Розрахунок концентрації нітрофуралу в аналізованому розчині.	18
Розділ 3. Результати та обговорення.	19
3.1. Результати кількісного визначення нітрофуралу у ТЛФ спектрофотометрією.	19
3.2. Результати кількісного визначення нітрофуралу у ТЛФ методом йодометрії.	24
3.3. Порівняльний аналіз методик кількісного визначення нітрофуралу у твердих лікарських формах.	28
Висновки.	29
Список використаних джерел.	30
Додатки.	32
Анотація (Summary).	

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ВЕРХ –високоєфективна рідинна хроматографія

РХ – рідинна хроматографія

ТШХ -тонкошарова хроматографія

ДФУ - державна фармакопея України

Ph.Eur. – European Pharmacopoeia

НМУ – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

ТЛФ – тверда лікарська форма

ДМФА - диметилформамід

ЛЗ – лікарський засіб

г – грам

ІЧ, УФ спектр – інфрачервоний, ультрафіолетовий спектр поглинання

мкг – мікрограм

мл – мілілітр

нм – нанометр

Т. кип. – температура кипіння

Т. пл. – температура плавлення

С<sup>0</sup> – градуси Цельсія

## ВСТУП

У наше сьогоднішнє пандемій та інфекцій використання антисептиків та дезінфікуючих засобів набуває особливого значення. Ці речовини використовують при знезараженні білизни та медичних інструментів, обробці їжі та напоїв, при лікуванні ран, опіків, інфекційного зараження організму тощо. Антисептики та дезінфікуючі засоби мають широкий спектр дії відносно мікроорганізмів та грибів, мають малий латентний період і високу активність. Але важливим є те, що ці засоби повинні бути хімічно стійкими, економічними та доступними з точки зору хімічного або фармацевтичного виробництва.

До антисептиків та дезінфікуючих засобів пред'являють низку вимог, а саме: мінімальне шкірне всмоктування, відсутність алергічних реакцій, низька токсичність тощо. Механізм дії антисептиків і дезінфікуючих засобів може бути різним.

Нітрофурал і похідні цієї сполуки проявляють антимікробну властивість і використовуються для профілактики і лікування різноманітних інфекційних захворювань оскільки ця сполука має вплив на грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми.

**Актуальність теми:** Пошук нових методик кількісного визначення нітрофуралу у твердих лікарських формах.

**Мета:** розробка та апробація нових методик кількісного визначення нітрофуралу у твердих лікарських засобах.

***Завдання:***

1. Проаналізувати фізико-хімічні властивості нітрофуралу, визначити терапевтичну та фармакологічну дію речовини, метаболізм та побічну дію.
2. Провести аналіз методик щодо ідентифікації та кількісного визначення нітрофуралу у субстанції, лікарських засобах.
3. Розробити нові альтернативні методики спектрофотометричного та йодометричного кількісного визначення нітрофуралу в об'єктах дослідження та провести часткову валідацію методик згідно вимог ДФУ.

***Методи дослідження:*** Бібліосемантичний, спектрофотометрія, йодометрія.

***Новизна та значення одержаних результатів:*** розробка та апробація нових альтернативних методик кількісного визначення нітрофуралу у твердих лікарських формах.

***Апробація результатів дослідження.*** Результати роботи були представлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку», присвячена 25-річчю фармацевтичного факультету, 19-20.12.2023.

***Структура роботи.*** Робота представлена на 40 сторінках, додатків -5, рисунків- 3, таблиць- 3.

## ОСНОВНА ЧАСТИНА

### Розділ 1. Нітрофурал, методи визначення.

#### 1.1 Застосування нітрофуралу.

Нітрофурал (інша назва фурацилін, акутол) використовується як антисептичний та дезінфікуючий засіб на шкірно. У медицині та фармації використовують водні розчини, які можна виготовляти в аптечних або домашніх умовах з твердих лікарських форм (таблеток). Хімічна назва сполуки семікарбазон 5-нітрофурфуролу, Рис.1[1]:

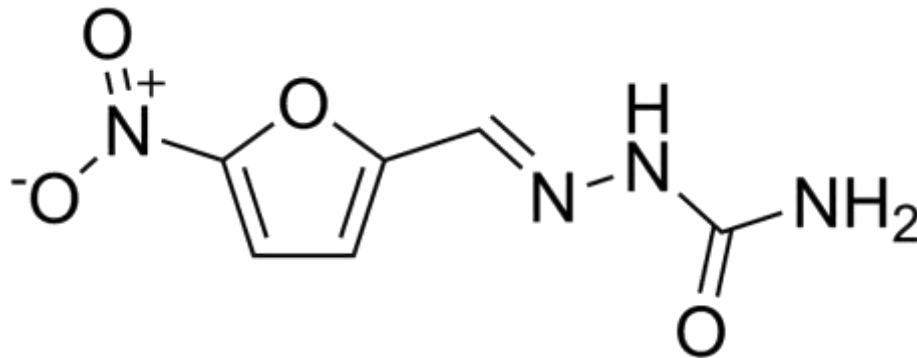
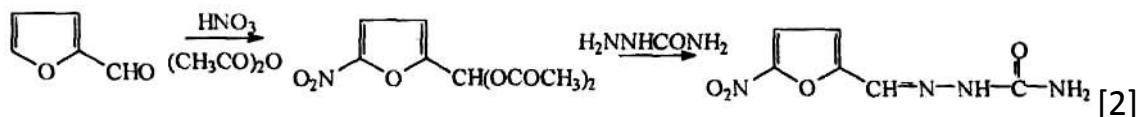


Рис. 1. Формула нітрофуралу.

Нашкірно застосовують лікарські засоби, до складу яких входить нітрофурал, при отитах, дерматологічних пролежнях, ранах, захворюваннях слизової ротової порожнини тощо[1]. Нітрофурал активно проявляє антисептичні властивості відносно стафілакоку та стрептококу, кишкової палички, збудника газової гангрени.

## 1.2. Фізико-хімічні властивості нітрофуралу.

Вперше синтез цієї хімічної сполуки було описано у 1947 р. С. Гіллером та Е.Гудринієце і схематично він може бути представлений так:



За зовнішнім виглядом нітрофурал є кристалічною сполукою жовтого кольору, яка гірка на смак, погано розчиняється у воді при кімнатній температурі, але розчинність покращується при нагріванні, у розчині етилового спирту розчинність значно зростає.

За IUPAC сполука має назву 2-[(5-нітрофуран -2-іл)метилєн]діазанкарбаксамід. Міжнародна назва Nitrofurazolum.

Молекулярна формула:  $C_6H_6N_4O_4$ .

Молекулярна маса речовини становить 198,14г/моль[1].

## 1.3. Механізм дії та метаболізм нітрофуралу.

Нітрофурани відносять до другого (після сульфаніламідів) класу синтетичних антибактеріальних препаратів і основною проблемою при терапії нітрофуранами є висока частота небажаних побічних реакцій, і, відповідно, відсутність парентеральних лікарських форм.

Нашкірні антисептичні засоби похідних сполуки нітрофуран ( у нашому випадку нітрофурал) мають достатньо високу протимікробну, протигрибкову та протипротозойну активність. Однією з причин широкої розповсюженості цих сполук у медицині та фармації є достатньо невисока токсичність[3].

Механізм дії похідних нітрофуралу пов'язаний з окисно-відновною реакцією відновлення нітрогрупи в аміногрупу. Будучи акцептором кисню, нітрофурал порушує процес клітинного дихання бактерій, гальмують синтез ДНК. Спектр дії похідних (фурацилін, фуросолідон, фуросолін, фуродонін ) нітрофуралу залежить від інших субституентів у молекулі[3,4-10].



#### **1.4. Фармакологічні ефекти, побічні ефекти та передозування нітрофуралу.**

Призначають препарат у вигляді розчину для нашкірного використання або полоскання. Протипоказанням є надмірна індивідуальна чутливість, дерматоз[3].

Фурацилін діє на грампозитивні та грамнегативні бактерії, фуразолідон – трихомонади на лямблії, фуразолін гальмує дію дію грампозитивних мікроорганізмів, фурадонін призначають при інфекціях сечових шляхів[4-10].

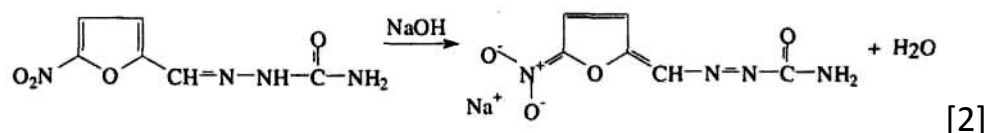
Побічними небажаними проявами можуть бути порушення роботи з боку шлунково-кишкового тракту, ангіоневротичний набряк, запаморочення.

Для зовнішнього застосування використовують водні (концентрація 0,02%) або спиртові (концентрація 0,07%) розчини. Підготовані розчини накладають на пошкоджені місця вологими пов'язками, при остеомієліті спочатку обробляють рани розчином, потім накладають пов'язку. При емпіємі плеври спочатку видаляють гній і промивають плевру, потім вводять 50 мл водного розчину. При анаеробних інфекціях рану обробляють водним розчином, при отитах та фурункулах використовують спиртові розчини, які у вигляді крапель (8-10) наносять на тампон і вводять у слуховій прохід. Полоскання для рота і горла готують на воді.

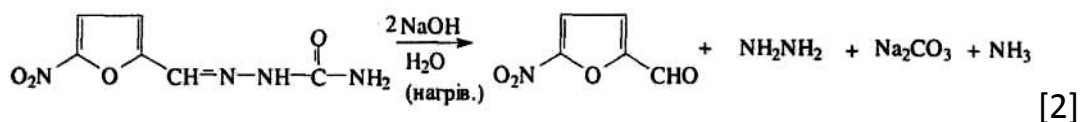
## 1.5. Методи ідентифікації та кількісного визначення нитрофуралу.

### Ідентифікація.

- Нитрофурал вступає в реакцію нейтралізації оскільки завдяки присутності у молекулі функціональних нітро- та амідно- груп речовина проявляє кислотні властивості. При взаємодії з лугом утворюється сполука яскравого помаранчово-червоного забарвлення внаслідок утворення солеподібної речовини, до складу якої входить хіноїдна структура:



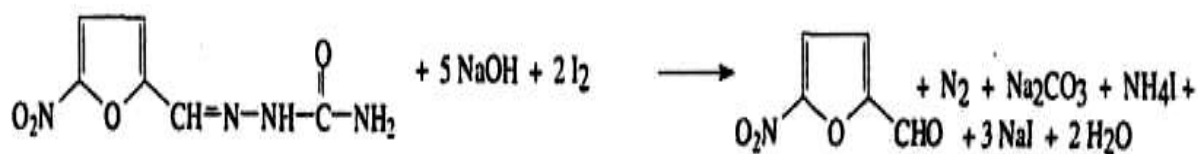
- Реакцією на залишок карбамінатної кислоти ідентифікують (за характерним запахом або за посинінням лакмусового папірця), при нагріванні, амоніак:



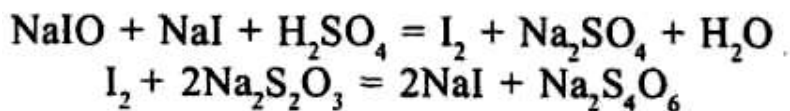
- Відновлення нітрогрупи до аміногрупи призводить до знебарвлення розчину. Реакцію проводять металевим цинком у кислому середовищі. Утворюється семікарбазон 5-амінофурфурол.
- За спектрами УФ- та ІЧ – поглинання[2, Додаток 1,2].

### Кількісне визначення.

- Йодометрія. Кількісно діючу речовину визначають оксидацією (у результаті взаємодії вільного йоду та NaOH утворюється сильний окисник NaIO):



Після завершення реакції оксидації надлишок йоду відтитрують методом зворотного титрування розчином натрій тіосульфату:



[2]

В якості індикатора використовують свіжоприготований розчин крохмалю.

- УФ – спектрофотометрія [2, Додаток 1,2].

### 1.6. Йодометрія.

Йодометричний метод титриметричного (об'ємного) аналізу (йодометрія) відноситься до методів, в основі яких лежить реакція окисно-відновної взаємодії. Йод є окисником середньої сили ( $E^0 = 535 \text{ В}$ ), тому цю речовину можна використовувати як для кількісного визначення окисників, так і для відновників.

Титрантами у методі є розчин йоду та натрій тіосульфат. Метод індикаторний, в якості речовини для визначення точки еквівалентності використовують свіжоприготований розчин крохмалю. Титрувати можна за методиками простого, зворотного або замісного титрування.

Йодометричні методи аналізу необхідно проводити в умовах запобігання втрати йоду оскільки ця сполука є леткою. Тому, як правило, титрування проводять, по можливості, швидко і при охолодженні. Суттєво на протікання процесу впливає і рН розчину, і дія сонячного світла. Титрування у лужному середовищі проводять нерідко, але титрують аналізовану речовину лише зворотним титруванням і при  $\text{pH} > 7$  йод у розчині знаходиться у вигляді йодиду та гіпойодиду.

Йодометрією кількісно визначають формалін, анальгін, аскорбінову кислоту, пеніцилін тощо[11-12].

### **1.7. Спектрофотометрія.**

Спектрофотометричний метод (спектрофотометрія) базується на аналізі та вивченні аналітичного сигналу речовини, який виникає у результаті світлопоглинання при певній довжині монохроматичного світла крізь аналізований розчин. Метод широко використовується у міжнародних практиках при проведенні ідентифікації, тотожності, випробуванні на чистоту, визначенні концентрації діючих речовин або окремих компонентів у фармації. Метод вважають точним, оскільки систематична помилка у дослідженнях, як правило, не більше 3%. Спектрофотометрія знаходить використання як при аналізі забарвлених, так і при аналізі безбарвних розчинів[11-12]. Спектрофотометрія є інструментальним методом дослідження і можуть працювати при різних діапазонах довжини хвилі – від ультрафіолетового до інфрачервоного. Різноманіття спектрофотометрів величезне, але всі вони мають майже однакові схеми будови і відмінність заключається у тому, що у різних фірм-виробників, як правило, різне програмне забезпечення, електронні схеми, фотоелектронні помножувачі та алгоритми практикуму.

## **Розділ 2. Експериментальна частина.**

Випускна кваліфікаційна робота була виконана на кафедрі аналітичної, фізичної та колоїдної хімії НМУ імені О.О. Богомольця.

### **2.1. Матеріали та методи.**

#### **2.1.1. Мета дослідження.**

Метою нашого дослідження було проведення кількісного визначення діючої речовини нітрофурал у ТЛФ методом об'ємного аналізу (йодометрією) та спектрофотометрією.

#### **2.1.2. Об'єкти дослідження.**

Об'єктами дослідження ми обрали таблетовані форми. Склад обраних ТЛФ(згідно з маркуванням на упаковці) не відрізняється, Рис. 2:

1. Зразок 1. Назва препарату фурацилін. Таблетка містить 20 мг нітрофуралу.

Допоміжні речовини:

Натрій хлорид (покращує розчинність нітрофуралу у воді);

Натрій кроскармілоза;

Повідон;

Стеаринова кислота.

2. Зразок 2.

Назва препарату фурацилін. Таблетка містить 20 мг нітрофуралу.

Допоміжні речовини:

Натрій хлорид (покращує розчинність нітрофуралу у воді);

Натрій кроскармілоза;

Повідон;

Стеаринова кислота.

Зразок 1



Зразок 2



Рис. 2. Об'єкти дослідження.

### 2.1.3. Посуд та обладнання.

1. Мірний лабораторний посуд А, бюретка для титрування на 25 мл (Додаток 3).
2. Ваги лабораторні Mettler Toledo XS204 (Додаток 4).
3. Спектрофотометр Jenway 6305(Додаток 5).

### 2.1.4. Реактиви.

1. Фармакопейний стандартний зразок ДФУ **Nitrofurazone (Furacilinum)** каталожний номер N0296 реєстраційний номер **59-87-0**.
2. Крохмаль картопляний.
3. Стандарт - титр розчину йоду концентрації 0,1М.
4. Стандарт - титр розчину натрій тіосульфату концентрації 0,1 М.
5. Вода дистильована для приготування розчинів.
6. Диметилформамід, ч.д.а.
7. Стандарт-титр розчину калій бромату концентрації 0,01 М.
8. Стандарт-титр розчину калій йодиду концентрації 0,1М.
9. Кислота хлоридна концентрації 0,1 М.

## **2.2. Приготування розчинів.**

### **2.2.1. Приготування 0,01 М розчину йоду.**

Розчин йоду концентрації 0,01 М. готували розведенням з розчину, концентрація якого 0,1М.

Спочатку зі стандарт - титру йоду (капсула, концентрація 0,1М). готували розчин у мірній колбі на 1 л. Потім відбирали 100 мл приготованого розчину, переносили у мірну колбу на 1л, доводили водою до мітки, перемішували.

### **2.2.2. Приготування 0,1 М розчину натрій тіосульфату та 0,01 М розчину натрій тіосульфату.**

Розчин натрій тіосульфату концентрації 0,1 М. готували зі стандарт- титру. Зміст фіксанальної капсули переносили у мірну колбу на 1 л, додавали дистильованої води до риси, перемішували.

Розчин, концентрація якого 0,01 М готували згідно з загальновідомими методиками стандартного розведення.

### **2.2.3. Приготування розчину крохмалю.**

Готували 0,2%-ий розчин крохмалю. У мірну колбу на 500 мл наливали гарячу воду. Зважували 1 г крохмалю, розчинял його у холодній воді ( приблизно у 10 мл), виливали приготовану суспензію у гарячу воду і кипятили приготований розчин 1 хв. Потім охолоджували і закривали колбу ватним томпоном.

### **2.2.4. Приготування стандартного розчину нітрофуралу для спектрофотометричного визначення.**

60 мг стандартного фармакопейного зразку нітрофуралу переносили у мірну колбу на 500 мл. Розчиняли у 20 мл ДМФА, струшували, додавали воду до риси. Відбирали 5 мл одержаного розчину і

переносили у мірну колбу на 100 мл. Перемішували. Доводили водою до риси. Концентрація нітрофуралу у розчині становила 0,6 мг/100 мл.

#### **2.2.5. Приготування аналізованих розчинів з ТЛФ (Зразків 1 та 2).**

Окремо 1 таблетку кожного зразка підрібнювали, переносили у мірну колбу на 100 мл, додавали 50 мл води, струшували. Суспензію нагрівали до температури приблизно 70<sup>0</sup>С, струшували до повного розчинення. Фільтрували двійчі і охолоджували. Концентрація діючої речовини нітрофурал у аналізованому розчині становила 20 мг/100 мл (або 0,02%).

Для приготування розчинів для спектрофотометричного визначення аналізовані розчини розводили. Для цього 3 мл приготованого аналізованого розчину (кожного окремо) з концентрацією 20 мг/100 мл переносили у мірну колбу на 100 мл і доводили водою до риси. Концентрація діючої речовини в аналізованих розчинах після розведення становила 0,6 мг/100 мл.

#### **2.2.6. Приготування 0,01 М розчину калій бромату.**

Розчин калій бромату концентрації 0,01 М. готували розведенням з розчину, концентрація якого 0,1М.

Спочатку зі стандарт - титру калій бромату (капсула, концентрація 0,1М) готували розчин у мірній колбі на 1 л. Потім відбирали 100 приготованого розчину, переносили у мірну колбу на 1л, доводили водою до мітки, перемішували.

#### **2.2.7. Приготування 0,1 М розчину калій йодиду.**

Готували зі стандарт - титру калій йодиду (капсула, концентрація 0,1М). Зміст капсули переносили у мірну колбу на 1 л, додавали дистильованої води до риси. Перемішували.



## **2.3. Методики аналізу.**

### **2.3.1.1 Методика кількісного йодометричного визначення.**

Відбирали 5 мл аліквоти стандартного розчину йоду 0,01 М у мірну колбу на 50 мл, додавали 0,5 мл 0,01 М NaOH і 5 мл аналізованого розчину. Залишали суміш на 3 хвилини у темному місці. Додавали 2 мл 0,05 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і титрували йод, який виділився розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, концентрація якого 0,01 М. Коли йод у колбі практично знебарвиться, додавали розчин крохмалю, який синіє. Титрували до зникнення синього забарвлення.

### **2.3.1.2. Стандартизація розчину натрій тіосульфату.**

У конічну колбу переносили 10 мл розчину калій бромату концентрації 0,01 М, додавали 40 мл води, 10 мл розчину калій йодиду концентрації 0,1 М та 5 мл хлоридної кислоти. Титрували розчином натрій тіосульфату, концентрація якого 0,1 М, використовуючи розчин крохмалю для визначення точки еквівалентності. Крохмаль додавали у кінці титрування.

### **2.3.3. Спектрофотометричне визначення нітрофуралу.**

Визначення оптичної густини А нітрофуралу проводили при довжині хвилі 375 нм, товщина кювети 1 см[11].

#### 2.4. Розрахунок концентрації нітрофуралу в аналізованому розчині.

Кількісний вміст діючої речовини нітрофурал здійснюють за стандартною формулою спектрофотометричних визначень:

$$\% = A_x \cdot C_c / A_c$$

$A_x$ ,  $A_c$  – оптична густина аналізованого розчину та стандартного фармакопейного зразку;

$C_c$  – концентрація стандартного фармакопейного зразку.

Розрахунок концентрації нітрофуралу в результаті проведення йодометрії здійснюють за стандартними формулами визначення аналізованої речовини.

$$m(X) = \{c_1(\frac{1}{2}T - my 1) \cdot v_1(T - my 1) - c_2(\frac{1}{2}T - my 2) \cdot v_2(T - my 2)\} \cdot M(\frac{1}{2}X)$$

де  $m(X)$  — маса нітрофуралу;

$c_1(\frac{1}{2}T - my 1)$  — 0,01, молярна концентрація еквівалента йоду, моль/л;

$v_1(T - my 1)$  — об'єм йоду, л;

$c_2(\frac{1}{2}T - my 2)$  — 0,01, молярна концентрація еквівалента натрій тіосульфату, моль/л;

$v_2(T - my 2)$  — об'єм натрій тіосульфату, л;

$M(\frac{1}{2}X)$  – молярна маса еквівалента нітрофуралу  $X$ , г/моль.

### **Розділ 3. Результати та їх обговорення.**

При проведенні бібліосемантичного аналізу[11, 12, 13-16] ми ознайомилися з методиками кількісного визначення нітрофуралу і дійшли висновку, що нітрофурал як субстанцію, у складі домішки, у складі ЛЗ визначають різноманітними методами (ТШХ, ВЕРХ, РХ, об'ємними методами, інструментальними тощо), але нам імпонують дослідження, в яких нітрофурал визначають спектрофотометрією та йодометрією.

Спираючись на статті ДФУ та інші літературні джерела[11-16] ми розробили (Розділ 2.) та апробували спектрофотометричну та йодометричну методики кількісного визначення нітрофуралу у ТЛФ. Результати кількісного визначення Зразку 1 та Зразку 2 наведено у п. 3.1 та 3.2.

#### **3.1. Результати кількісного визначення нітрофуралу у ТЛФ спектрофотометрією.**

Перед проведенням спектрофотометричних визначень дослідник вивчає залежність оптичної густини  $A$  від довжини хвилі монохроматичного світла  $\lambda$  (будує спектр поглинання). ДФУ рекомендує проводити спектрофотометричні визначення нітрофуралу при довжині хвилі 375 нм [11]. Для аналізу цієї залежності ми використовували розчин, який приготували за методикою п. 2.2.4. Результати залежності оптичної густини  $A$  від довжини хвилі монохроматичного світла  $\lambda$  (спектр поглинання) наведено на Рис.3:

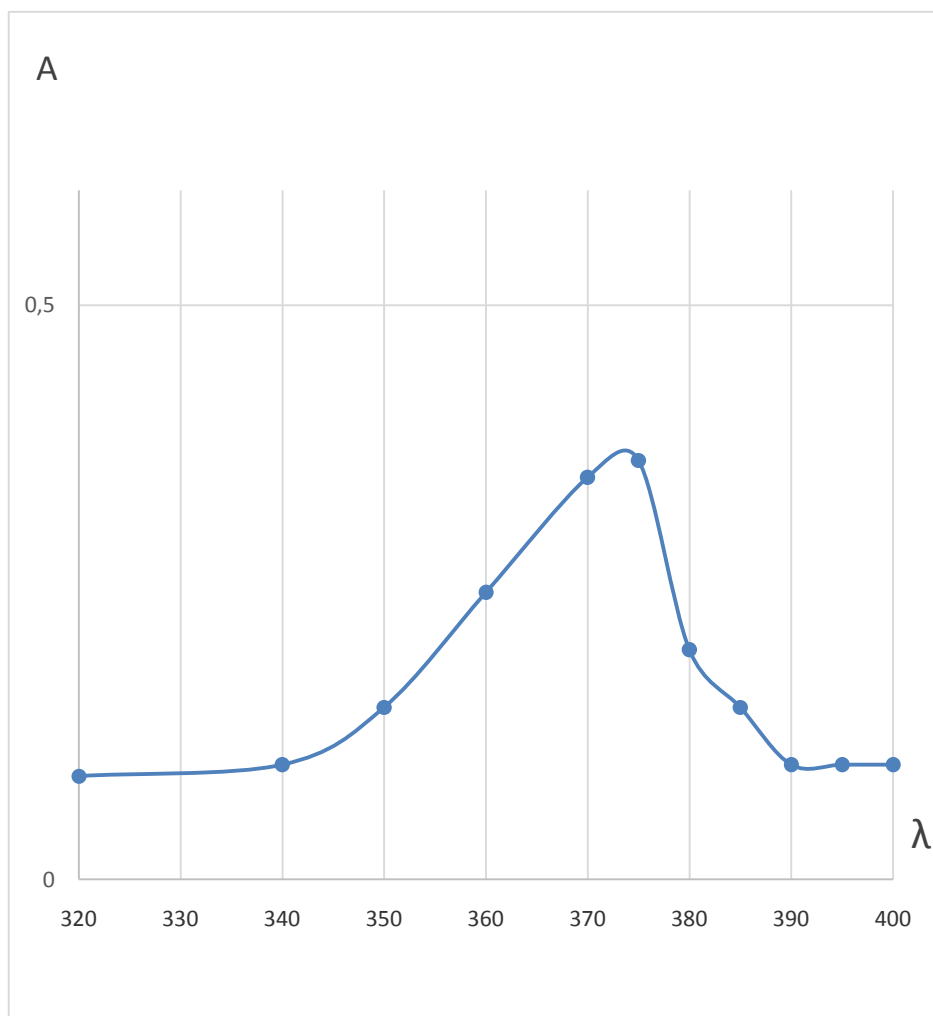


Рис.3 Спектр поглинання нітрофуралу.

Максимум оптичного поглинання спостерігається при довжині хвилі 375 нм, отже, для кількісного визначення діючої речовини нітрофурал ми обрали довжину хвилі 375 нм і провели спектрофотометричні визначення вмісту нітрофуралу. У Таблиці 1 наведено результати кількісного визначення нітрофуралу у зразках 1 та 2 (враховуючи розведення), концентрація стандартного фармакопейного зразку 20 мг.

Таблиця 1. Кількісне визначення нітрофуралу в об'єктах дослідження.

№	Зразок 1, мг	Зразок 2, мг
1	18,6	19,6
2	18,5	19,5
3	19,3	20,2
4	20,0	19,1
5	19,9	19,7

*Часткова валідація методики.*

Враховуючи вимоги нормативних документів та статті ДФУ[11, 17-18] ми проаналізували одержані результати:

А) у нашому випадку кількість визначень  $n=5$ , відповідно середній результат має значення:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n},$$

$$\bar{x} \text{ (зразок 1)} = 19,3 \text{ мг}$$

$$\bar{x} \text{ (зразок 2)} = 19,6 \text{ мг}$$

Б) стандартне відхилення RSD визначали так, як зазначено у ДФУ:

$$RSD = s_r \cdot 100\%,$$

$$s_r = \frac{s}{\bar{x}}, \text{ s – стандартне відхилення}$$

$$s \text{ (зразок 1)} = 0,70$$

$$s \text{ (зразок 2)} = 0,40$$

$$s_r \text{ (зразок 1)} = 0,036$$

$$s_r \text{ (зразок 2)} = 0,020$$

$$RSD \text{ (зразок 1)} = 3,6\%$$

$$RSD (\text{зразок 2}) = 2,0\%$$

Таким чином, значення стандартного відхилення є достатнім згідно вимог ДФУ.

В) визначення дисперсії:

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{v},$$

або

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - n \cdot \bar{x}^2}{v},$$

де  $v$  – число ступенів свободи,  $n$  – обсяг вибірки,  $\bar{x}$  – середнє значення,  $x_i$  – усі значення вибірки. Відповідно, дисперсія має значення:

$$s^2 (\text{зразок 1}) = 0,49$$

$$s^2 (\text{зразок 2}) = 0,16$$

Г) визначення довірчого інтервалу:

$$\bar{x} \pm t_{P,v} \frac{s}{\sqrt{n}} = \bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}},$$

де  $\bar{x}$  – середнє значення вибірки,  $s$  – стандартне відхилення,  $n$  – обсяг вибірки,  $t_{P,v}$  – коефіцієнт Стюдента або  $t$ -критерій,  $\Delta_{\bar{x}}$  – напівширина довірчого інтервалу; коефіцієнт Стюдента при  $P=0,95$  та числі ступенів свободи 4 – 2,7764.

За допомогою довірчого інтервалу дослідник може оцінити правильність отриманих результатів і для Зразку 1 довірчий інтервал має вигляд:

$$\Delta_{\bar{x}} (\text{Зразок 1}) = 0,87 \approx 0,9$$

$$\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}} = 19,3 \pm 0,9$$

Значення 20 мг знаходиться у межах довірчого інтервалу, отримані результати можна вважати правильними, метод не містить систематичної помилки.

Для Зразку 2 довірчий інтервал приймає вигляд:

$$\Delta_{\bar{x}} (\text{зразок 2}) = 0,49 \approx 0,5$$

$$\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}} = 19,6 \pm 0,5$$

Такий висновок можна зробити і для Зразку 2.

Д) відносна похибка середнього значення визначається за стандартним співвідношенням:

$$\bar{\varepsilon} = \frac{\Delta_{\bar{x}}}{\bar{x}} \cdot 100\%$$

$$\bar{\varepsilon} (\text{зразок 1}) = 5,0\%$$

$$\bar{\varepsilon} (\text{зразок 2}) = 3,0\%$$

### **3.2. Результати кількісного визначення нітрофуралу у ТЛФ методом йодометрії.**

Оскільки розчин  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  вважається вторинним стандартом, перед титруванням досліджуваних розчинів (зразків) натрій тіосульфат стандартизують.

Процес стандартизації був проведений у різних лабораторіях за методикою ДФУ[11]. Результати наведено у Таблиці 2.



Таблиця 2. Визначення поправочного коефіцієнта до титру 0,1М розчину натрій тіосульфату.

№	Лабораторія 1			Лабораторія 2		
	V, мл KBrO <sub>3</sub>	V, мл Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	K <sub>1</sub>	V, мл KBrO <sub>3</sub>	V, мл Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	K <sub>1</sub>
1	10,00	19,70	1,0051	10,00	19,66	1,0071
2	10,00	19,71	1,0046	10,00	19,72	1,0041
3	10,00	19,65	1,0076	10,00	19,70	1,0051
4	10,00	19,72	1,0041	10,00	19,73	1,0035
5	10,00	19,66	1,0071	10,00	19,73	1,0035
Середнє значення K <sub>1</sub>			1,0057			1,0047
Стандартне відхилення			0,0016			0,0015
Відносне стандартне відхилення (%)			0,158			0,15
Відносний довірчий інтервал середнього значення (%)			0,196			0,186
Відповідність вимогам ДФУ			0,196 ≤ 0,2	Відповідність вимогам ДФУ		0,186 ≤ 0,2

У Таблиці 3 наведено результати кількісного визначення нітрофуралу у зразках 1 та 2 (враховуючи розведення), концентрація стандартного фармакопейного зразку 20 мг.

Таблиця 3. Кількісне визначення діючої речовини нітрофурал у об'єктах дослідження (Зразок 1 та 2) йодометричним методом.

№ титрування	Зразок 1, мг	Зразок 2, мг
1	20,22	19,39
2	20,33	19,83
3	18,81	18,65
4	18,54	20,22
5	19,34	18,97

*Часткова валідація методики [17-18].*

А) Ми проводили титрування 5 разів, отже, обсяг вибірки  $n=5$ , і, відповідно середній результат має значення:

$$\bar{x} \text{ (Зразок 1)} = 19,45 \text{ мг.}$$

$$\bar{x} \text{ (Зразок 2)} = 19,41 \text{ мг.}$$

Б) Стандартне відхилення RSD, %:

Як правило, при *RSD* 1–5% відтворюваність результатів вимірювання вважають відмінною, при *RSD* 5–10% – задовільною, при *RSD* 10–15% – незадовільною, але ця шкала відтворюваності вважається умовною.

Нижчезазначено результати стандартного відхилення RSD:

$$s \text{ (Зразок 1)} = 0,81$$

$$s \text{ (Зразок 2)} = 0,63$$

$$s_r \text{ (Зразок 1)} = 0,042$$

$$s_r \text{ (Зразок 2)} = 0,033$$

$$RSD \text{ (Зразок 1)} = 4,2\%$$

$$RSD \text{ (Зразок 2)} = 3,3\%$$

В) Визначення дисперсії:

$$s^2 \text{ (Зразок 1)} = 0,65$$

$$s^2 \text{ (Зразок 2)} = 0,40$$

Г) Визначення довірчого інтервалу:

$$\Delta_{\bar{x}} \text{ (Зразок 1)} = 1,00$$

Для Зразку 1 довірчий інтервал має значення:

$$\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}} = 19,45 \pm 1,00$$

Висновок: довірчий інтервал для Зразку 1 перебуває у межах від 18,45 до 20,45. Концентрація стандартного фармакопейного зразку 20 мг. Значення 20 мг потрапляє у знайдений довірчий інтервал, отримані результати можна вважати правильними, використаний метод не містить систематичної помилки.

Для Зразку 2 довірчий інтервал має значення:

$$\Delta_{\bar{x}} \text{ (Зразок 2)} = 0,79$$

$$\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}} = 19,41 \pm 0,79$$

Тобто довірчий інтервал для Зразку 2 знаходиться у межах від 18,62 до 20,20. Значення 20 мг потрапляє у знайдений довірчий інтервал, отримані результати можна вважати правильними, використаний метод не містить систематичної помилки[17-18].

Д) Відносна похибка середнього значення визначається за стандартним співвідношенням:

$$\bar{\epsilon} \text{ (Зразок 1)} = 5,2\%$$

$$\bar{\epsilon} \text{ (Зразок 2)} = 4,1\%.$$

### **3.3. Порівняльний аналіз методик кількісного визначення нітрофуралу у твердих лікарських формах.**

У результаті проведеної роботи нами було визначено кількісний вміст діючої речовини нітрофурал у ТЛФ двома методами: інструментальним (спектрофотометрією) та об'ємним методом дослідження (йодометрією). З нашої точки зору, після проведення аналізів та вивчення валідаційних характеристик запропонованих альтернативних методик, найбільш доцільним методом для цього випадку є спектрофотометрія оскільки результати дослідження виявилися більш точними, методика більш експресною і не потребує додаткових зусиль, наприклад, стандартизації речовин, так як у методі йодометрії. Крім того, об'ємний метод вважається неспецифічним.

## ВИСНОВКИ

1. Результатом проведення бібліосемантичного аналізу визначено фізико-хімічні, фармакологічні властивості нітрофуралу, його терапевтична дія, механізм та метаболізм.

2. Проаналізовано методики ідентифікації та кількісного визначення нітрофуралу у субстанції, різноманітних лікарських засобах. Розроблено та апробовано альтернативні методики спектрофотометричного та йодометричного кількісного визначення нітрофуралу у твердих лікарських формах.

3. Проведено часткову валідацію альтернативних запропонованих методик згідно з вимогами ДФУ.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1258/nitrofuraf>.
2. Фармацевтична хімія: Підручник. Ред. П.О. Безуглий. – Вінниця: Нова Книга, 2008 – 560с.
3. Довідник лікарських препаратів Компендіум [Електронний ресурс]. - Режим доступу:<https://compendium.com.ua/>
4. Фармакологія за Рангом і Дейлом, пер.9-го англ.вид. у 2-х томах Т.1/Джеймс М.Рітер, Род Флавер, ГремГендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак К,юн, Гемфрі П Ранг; наук.ред.перекл. Ганна Зайченко, Микола Хайтович.-К.ВСВ ”Медицина“, 2021-588 с.
5. Фармакологія з основами патології / Колесник Ю.М.,Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Нагорна О.О., Бухтіярова Н.В., Моргунцова С.А., Зайченко Г.В. : підручник. Вінниця: Нова книга, 2021. – 572 с.
6. Побічна дія ліків: підручник для студентів вищих навчальних закладів медичної освіти/Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Бухтіярова Н.В, Самура Т.А., Бухтіярова Т.А., Нагорна О.О., Моргунцова С.А., Єгоров А.А., Риженко О.В., Тихоновський О.В. Запорізький державний медичний Університет. Вінниця: Нова книга, 2021. – 360 с.
7. Фармакологія. Підручник для медичних і стоматологічного факультетів Вищих медичних навчальних закладів освіти. І.С.Чекман, В.М.Бобирьов, В.В.Кресюн, В.В.Годован, Н.О.Горчакова, Л.І.Казак, Т.В.Кава, Г.Ю.ОстровськаТ.А.Петрова, Л.М.Рябушко Вінниця: Нова книга, 2020. – 472 с.
8. Довідник еквівалентності лікарських засобів Rxindex Спеціалізоване медичне видання / за ред І.А. Зупанця, В.П. Черних 4 вид. Перероблене К.: Фармацевт практик- 2020. – 2033 с.
9. Pharmacology / [M. A. Clark, R. Finkel, J. A. Rey et al.]. – [7th ed.]. – Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2018. – 638 p.

10. [www.pharma-center.com.ua](http://www.pharma-center.com.ua). веб-сайт ДЦФ МОЗ України [web-page] URL.
11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015. в 3 т. Т.1. 1128 с.
12. European Pharmacopoeia. 8.0.– P. 3003.
13. Євтіфєєва, О., Проскуріна, К., & Георгіянц, В. (2009). Валідація йодометричної методики кількісного визначення нітрофуралу в розчинах аптечного виготовлення. *Фармацевтичний журнал*, (2), 105-110.
14. Requirements for the manufacture of non-sterile medicines in the conditions of pharmacies: Method, recommendations (approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine of August 3, 2005 No. 391). - 2nd kind. - К .: Ministry of Health of Ukraine, 2005. - 98 p.
15. Georgiants VA, Evtifeeva OA, Proskurina K.I. // Journal. body. and the format. chemistry. - 2008. - Vol. 6, no. 1 (21) - pp. 62-70.
16. Kuleshov MI, Guseva LN, Sivitskaya OK Analysis of drug forms made in pharmacies. - М .: Medicine, 1989. - 228 p.
17. Валідація аналітичних методик і випробувань. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е видання. Харків : РІРЕГ, 2001. С.58 – 67. Доповнення 1. 2004. С. 2 – 4.
18. Георгіянц В.А. Валідація аналітичних методик у фармації : теорія, нормативні аспекти, проблеми практики. В.А. Георгіянц. О.А. Євтіфєєва. *Фармацевтичний часопис*. 2007. №2. С.13 – 18.

# ДОДАТКИ

## Додаток 1. Витяг з ДФУ.

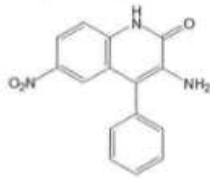
Нітрофура́л

### ЗБЕРІГАННЯ

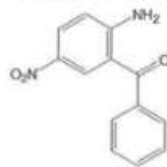
У захищеному від світла місці.

### ДОМІШКИ

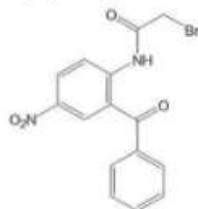
Інші домішки, що виявляються (дані домішки, якщо вони наявні у достатній кількості, можуть визначатися тим або іншим випробуванням монографії. Їх вміст нормується загальноприйнятими критеріями для інших/неспецифікованих домішок і/або статтею «Субстанції для фармацевтичного застосування». Тому немає необхідності їх ідентифікувати, щоб показати відповідність вимогам. Див. також 5.10. «Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування»): **A, B, C, D.**



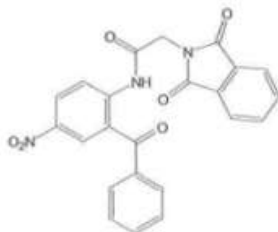
**A.** 3-аміно-6-нітро-4-фенілхінолін-2(1H)-он,



**B.** (2-аміно-5-нітрофеніл)фенілметанон,



**C.** 2-бром-*N*-[4-нітро-2-(фенілкарбоніл)феніл]ацетамід,

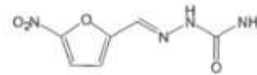


**D.** 2-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)-*N*-[4-нітро-2-фенілкарбоніл)феніл]ацетамід.

### НІТРОФУРАЛ

#### Nitrofuralem

#### NITROFURAL



$C_6H_6N_4O_4$   
[59-87-0]

М.м. 198.1

2-[(5-Нітрофуран-2-іл)метилен]діазанкарбоксамід.

Вміст: не менше 97.0 % і не більше 103.0 %, у перерахунку на суху речовину.

#### ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Кристалічний порошок жовтого або коричнево-жовтого кольору.

Розчинність. Дуже мало розчинний у воді *P*, мало розчинний в етанолі (96 %) *P*.

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Перша ідентифікація: **B.**

Друга ідентифікація: **A, C, D.**

**A.** Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях (2.2.25). Випробування проводять у захищеному від яскравого світла місці.

Випробовуваний розчин. Використовують розчин, приготований як зазначено в розділі «Кількісне визначення».

Спектральна область: від 220 нм до 400 нм.

Максимуми поглинання: за довжин хвиль 260 нм і 375 нм.

Відношення оптичних густин:  $A_{375}/A_{260}$  становить від 1.15 до 1.30.

**B.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

Відповідність: спектру ФСЗ нітрофуралу.

**C.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

Випробовуваний розчин. 10 мг субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

Розчин порівняння. 10 мг ФСЗ нітрофуралу розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.



## Нітрофураа

*Пластинка:* ТШХ пластинка із шаром силікагелю G P.

*Рухома фаза:* метанол P - нітромаган P (10:90).

*Об'єм проб:* 5 мкл.

*Відстань, що має пройти рухома фаза:* 15 см від лінії старту.

*Висушування:* на повітрі.

*Виявлення:* обприскують фенілгідразину гідрохлориду розчином P.

*Результати:* на хроматограмі випробовуваного розчину має виявитися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром і забарвленням.

D. Близько 1 мг субстанції розчиняють в 1 мл диметилформаміду P і додають 0.1 мл калію гідроксиду розчину спиртового P; з'являється фіолетово-червоне забарвлення.

### ВИПРОБУВАННЯ

**pH (2.2.3).** Від 5.0 до 7.0.

До 1.0 г субстанції додають 100 мл води, вільної від вуглецю діоксиду, P, струшують і фільтрують.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Випробовуваний розчин.* 0.100 г субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 10.0 мг ФСЗ нітрофуралу домішки В розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 20.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

*Розчин порівняння (б).* 10 мг субстанції та 10 мг нітрофурантоїну P розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 100.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл.

*Розчин порівняння (с).* Вміст віали ФСЗ нітрофуралу для ідентифікації піка (містить домішки А і В) розчиняють за допомогою ультразвуку в 1.0 мл рухомої фази.

*Колонка:*

— розмір: 0.25 м × 4.6 мм;

— нерухома фаза: силікагель для хроматографії, октадецилсилільний P (5 мкм).

*Рухома фаза:* ацетонітрил P - вода P (40:60).

*Швидкість рухомої фази:* 1 мл/хв.

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини хвилі 310 нм.

*Інжекції:* 20 мкл.

*Час хроматографування:* у 10 разів більший часу утримування нітрофуралу.

*Ідентифікація домішок:* використовують хроматограму розчину порівняння (с) для ідентифікації піків домішок А і В.

*Відносні утримування до нітрофуралу (час утримування нітрофуралу близько 4 хв):* нітрофурантоїну — близько 1.2; домішки В — близько 4.0; домішки А — близько 7.6.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (б);

— *ступінь розділення:* не менше 2.0 між піками нітрофуралу та нітрофурантоїну.

*Нормування:*

— *домішки А, В:* площа піка кожної домішки не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.5 %);

— *неспецифіковані домішки:* площа піка кожної домішки не має перевищувати 0.2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.10 %);

— *сума домішок:* сума площ піків не має перевищувати 2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (1.0 %);

— *не враховують:* домішки, площа піка яких менше 0.1 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.05 %).

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.32).** Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105 °С.

**Сульфатна зола (2.4.14).** Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

*Випробування проводять у захищеному від яскравого світла місці.*

60.0 мг субстанції розчиняють у 20 мл диметилформаміду P і доводять об'єм розчину водою P до 500.0 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять водою P до об'єму 100.0 мл. Аналогічно готують розчин порівняння із використанням 60.0 мг ФСЗ нітрофуралу.

Оптичну густину (2.2.25) одержаних розчинів вимірюють у максимумі за довжини хвилі 375 нм.

Вміст  $C_8H_8N_2O_4$  обчислюють, виходячи зі значень оптичних густин і концентрацій розчинів.

### ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

## Додаток 2. Витяг з Європейської фармакопеї.

### ASSAY

Carry out the assay protected from bright light.

Dissolve 60.0 mg in 20 mL of *dimethylformamide R* and dilute to 500.0 mL with *water R*. Dilute 5.0 mL of the solution to 100.0 mL with *water R*. Prepare a reference solution in the same manner using 60.0 mg of *nitrofurantoin CRS*. Measure the absorbances (2.2.25) of the 2 solutions at the absorption maximum at 375 nm.

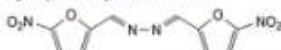
Calculate the content of  $C_8H_8N_4O_5$  from the absorbances measured and the concentrations of the solutions.

### STORAGE

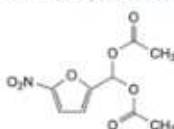
Protected from light.

### IMPURITIES

Specified impurities: A, B.



A. 1,2-bis[(5-nitrofuranyl)methylidene]diazane.

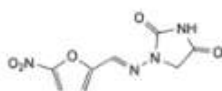


B. (5-nitrofuranyl)methylene diacetate.

01/2008:0101  
corrected 7.0

## NITROFURANTOIN

### Nitrofurantoinum



$C_8H_8N_4O_5$   
[67-20-9]

$M_r$  238.2

### DEFINITION

Nitrofurantoin contains not less than 98.0 per cent and not more than the equivalent of 102.0 per cent of 1-[[5-nitrofuranyl)methylene]amino]imidazolidine-2,4-dione, calculated with reference to the dried substance.

### CHARACTERS

A yellow, crystalline powder or yellow crystals, very slightly soluble in water and in ethanol (96 per cent), soluble in dimethylformamide.

### IDENTIFICATION

- A. Carry out the test protected from bright light. Use the solution prepared for the assay. Examined between 220 nm and 400 nm (2.2.25), the solution shows two absorption maxima, at 266 nm and 367 nm. The ratio of the absorbance at the maximum at 367 nm to that at the maximum at 266 nm is 1.36 to 1.42.
- B. Dissolve about 10 mg in 10 mL of *dimethylformamide R*. To 1 mL of the solution add 0.1 mL of 0.5 M *alcoholic potassium hydroxide*. A brown colour develops.

### TESTS

**Related substances.** Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using *silica gel HF<sub>254</sub> R* as the coating substance.

**Test solution.** Dissolve 0.25 g of the substance to be examined in a minimum of *dimethylformamide R* and dilute to 10 mL with *acetone R*.

**Reference solution.** Dilute 1 mL of the test solution to 100 mL with *acetone R*.

Apply separately to the plate 10 µL of each solution. Develop over a path of 15 cm using a mixture of 10 volumes of *methanol R* and 90 volumes of *nitromethane R*. Allow the plate to dry in air and heat at 100 °C to 105 °C for 5 min. Examine in ultraviolet light at 254 nm. Spray with *phenylhydrazine hydrochloride solution R*. Heat the plate at 100 °C to 105 °C for a further 10 min. When examined in ultraviolet light and after spraying, any spot in the chromatogram obtained with the test solution, apart from the principal spot, is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with the reference solution (1.0 per cent).

**Loss on drying** (2.2.32). Not more than 1.0 per cent, determined on 1.00 g by drying in an oven at 105 °C.

**Sulfated ash** (2.4.14). Not more than 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

### ASSAY

Carry out the assay protected from bright light. Dissolve 0.120 g in 50 mL of *dimethylformamide R* and dilute to 1000.0 mL with *water R*. Dilute 5.0 mL of the solution to 100.0 mL with a solution containing 18 g/L of *sodium acetate R* and 0.14 per cent V/V of *glacial acetic acid R*. Measure the absorbance (2.2.25) at the absorption maximum at 367 nm, using the sodium acetate solution described above as compensation liquid.

Calculate the content of  $C_8H_8N_4O_5$ , taking the specific absorbance to be 765.

### STORAGE

Store protected from light, at a temperature below 25 °C.

01/2008:1247

## NITROGEN

### Nitrogenium

$N_2$   
[7727-37-9]

$M_r$  28.01

### DEFINITION

**Content:** minimum 99.5 per cent V/V of  $N_2$ .  
This monograph applies to nitrogen for medicinal use.

### CHARACTERS

**Appearance:** colourless, odourless gas.

**Solubility:** at 20 °C and at a pressure of 101 kPa, 1 volume dissolves in about 62 volumes of water and about 10 volumes of ethanol (96 per cent).

### PRODUCTION

**Carbon dioxide:** maximum 300 ppm V/V, determined using an infrared analyser (2.5.24).

**Gas to be examined.** The substance to be examined. It must be filtered to avoid stray light phenomena.

**Reference gas (a).** *Nitrogen R1*.

**Reference gas (b).** Mixture containing 300 ppm V/V of *carbon dioxide R1* in *nitrogen R1*.

Calibrate the apparatus and set the sensitivity using reference gases (a) and (b). Measure the content of carbon dioxide in the gas to be examined.

**Carbon monoxide:** maximum 5 ppm V/V, determined using an infrared analyser (2.5.25).

**Gas to be examined.** The substance to be examined. It must be filtered to avoid stray light phenomena.

**Reference gas (a).** *Nitrogen R1*.

**Reference gas (b).** Mixture containing 5 ppm V/V of *carbon monoxide R1* in *nitrogen R1*.

Додаток 3  
Мірний посуд класу А.



#### Додаток 4.

Ваги лабораторні MettlerToledo XS204, допустиме навантаження становить 220 г, дискретність – 0,1 мг.



## Додаток 5.

### Спектрофотометр Jenway 6305 (Велика Британія).



Діапазон довжин хвиль	від 198 до 1000 нм
Дозвіл довжини хвилі	1 нм
Точність довжини хвилі	$\pm 2$ нм
Спектральна смуга пропускання	8 нм, 6 нм в діапазоні УФ
Коефіцієнт пропускання	від 0 до 199,9%
Поглинання	-0,300 до 1,999А
Точність	$\pm 1\%$ Т, $\pm 0,01$ Abs при 1000 поглинання
Роздільна здатність	0,1% Т, 0,001А
Стабільність	1% / год після 20-хвилинного нагрівання
Діапазон концентрацій	-300 до 1999
Дозвіл концентрації	1 / 0,1
Одиниці вимірювання	мг/м <sup>3</sup> , мг/л, г/л, моль/л, ед.
Потужність	<50 Вт
Розмір (Ш x Д x В)	365 x 272 x 160 мм
Вага	6 кг

## Анотація (Summary)

**Introduction.** The chemical substance nitrofurantoin and its derivatives are known for their own antimicrobial properties, therefore, they are primarily used for the treatment and prevention of infectious diseases, as they have an effect on gram-positive and gram-negative microorganisms.

According to DFU, nitrofurantoin is determined by iodometry and oxidation is first carried out. After the oxidation is complete, the released iodine is titrated with a sodium thiosulfate solution in the presence of starch by the reverse titration method.

**The aim of the study.** The aim of the study was to develop an express, sensitive and modern method for the quantitative determination of nitrofurantoin in tablets that are used only for external use.

**Research methods.** Spectrophotometry, iodometry.

**The results.** We chose the tablet forms of medicinal products for external use (sample 1 and sample 2) as the objects of the study, which include 20 mg of the active substance nitrofurantoin. The analyzed solutions were prepared as follows: the tablet was dissolved in a 0.1 ml volumetric flask, the suspension was heated until complete dissolution and cooled. For further spectrophotometric determination, the solutions were diluted according to well-known dilution methods, the concentration of the active substance in the diluted analyzed solutions was 0.6 mg/100 ml. The standard solution with the specified concentration was prepared from a standard pharmacopoeial sample.

As a result of the conducted research, a modern, express and sensitive method of quantitative determination of nitrofurantoin by the spectrophotometric method at a wavelength of 375 nm was proposed. We determined and compared the quantitative content of nitrofurantoin by iodometry and spectrophotometry and, in our opinion, after carrying out the procedure of partial validation of the technique, the advantages of spectrophotometry are obvious, namely: the technique of spectrophotometric determination does not require standardization of titrants, the

volumetric method (iodometry) is considered non-specific, iodometry is inferior in accuracy to the instrumental method.

Conclusions. An alternative method of spectrophotometric determination of nitrofurazone in tablets for external use was developed and tested. The results that were obtained correlate with the content of the active substance nitrofurazone, which is specified in the instructions for medical use.