

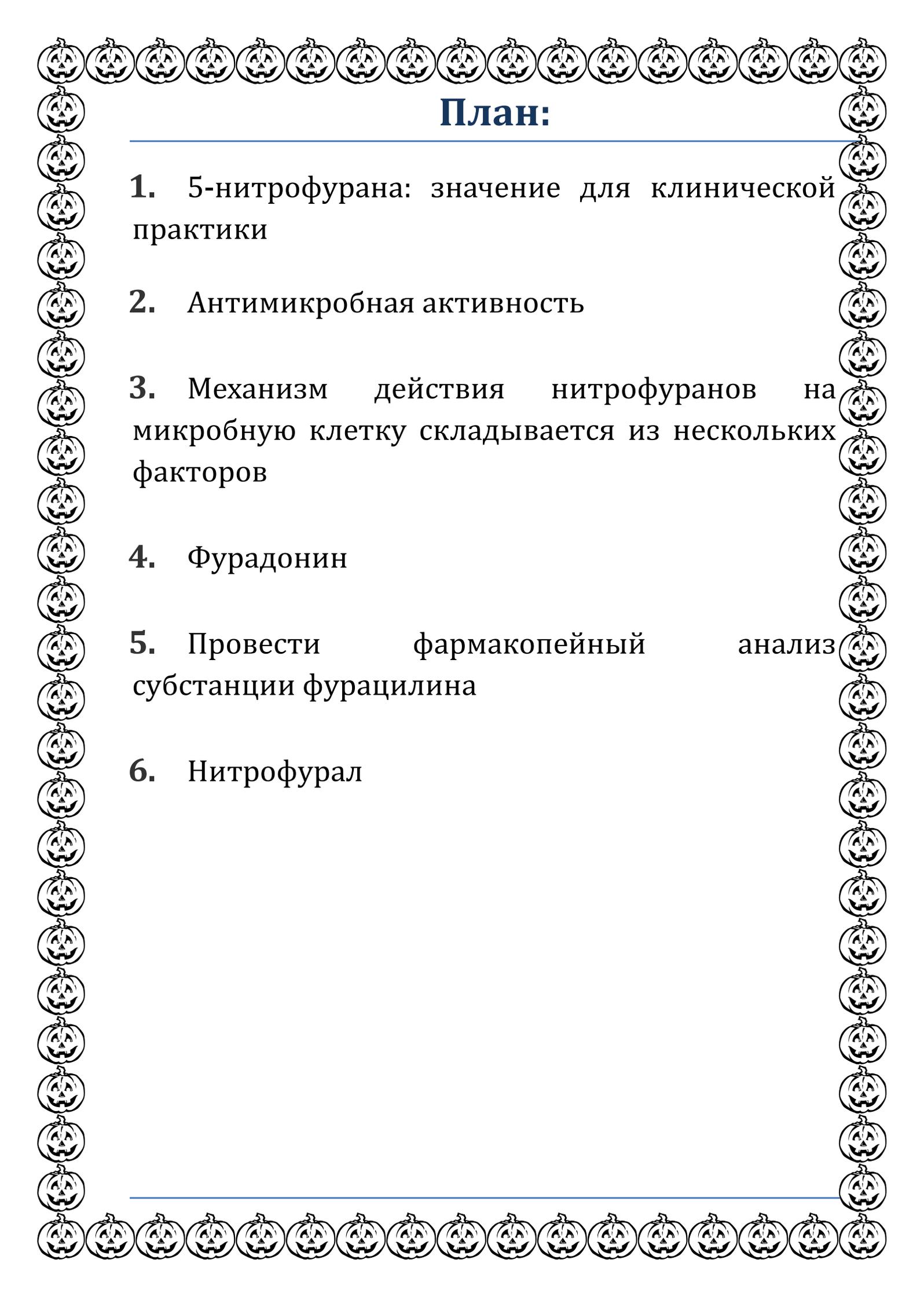


Самостоятельная работа.

Тема: 5-нитрофуран и его производные

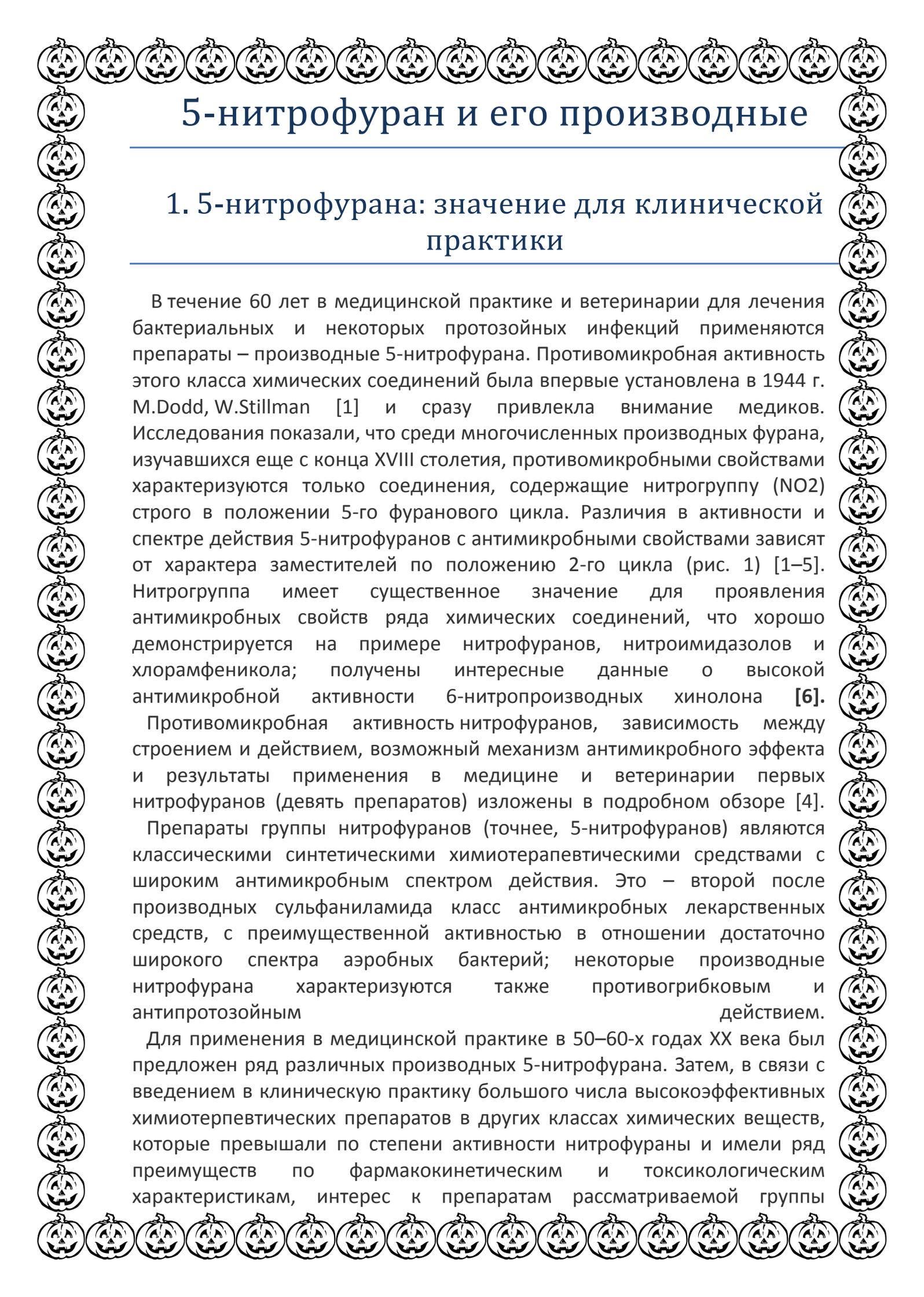
Сделала: Кодирова Мохибону

Тошкент 2016



План:

1. 5-нитрофурана: значение для клинической практики
 2. Антимикробная активность
 3. Механизм действия нитрофуранов на микробную клетку складывается из нескольких факторов
 4. Фурадонин
 5. Провести фармакопейный анализ субстанции фурацилина
 6. Нитрофурал
-



5-нитрофуран и его производные

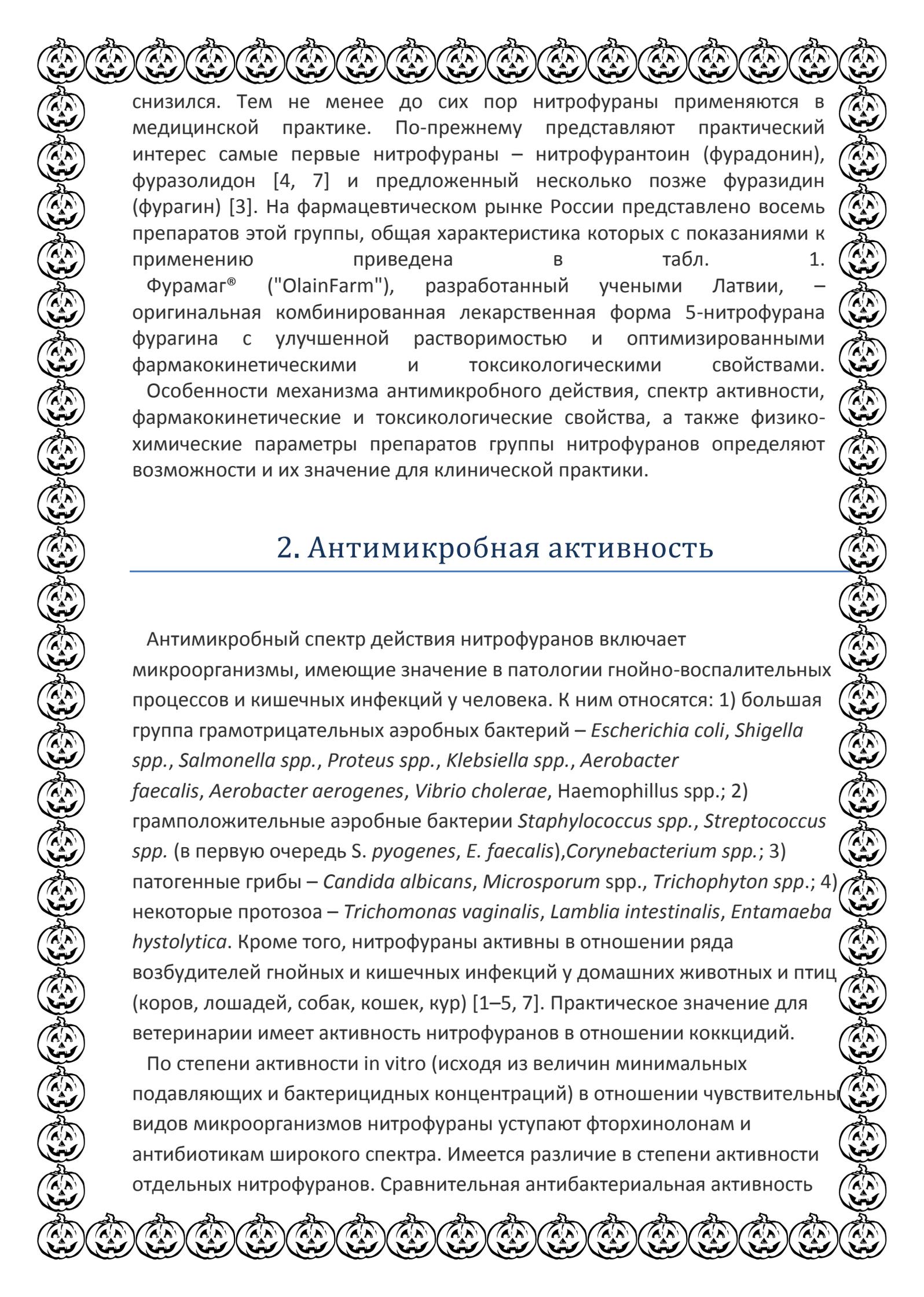
1. 5-нитрофурана: значение для клинической практики

В течение 60 лет в медицинской практике и ветеринарии для лечения бактериальных и некоторых протозойных инфекций применяются препараты – производные 5-нитрофурана. Противомикробная активность этого класса химических соединений была впервые установлена в 1944 г. M.Dodd, W.Stillman [1] и сразу привлекла внимание медиков. Исследования показали, что среди многочисленных производных фурана, изучавшихся еще с конца XVIII столетия, противомикробными свойствами характеризуются только соединения, содержащие нитрогруппу (NO₂) строго в положении 5-го фуранового цикла. Различия в активности и спектре действия 5-нитрофуранов с антимикробными свойствами зависят от характера заместителей по положению 2-го цикла (рис. 1) [1–5]. Нитрогруппа имеет существенное значение для проявления антимикробных свойств ряда химических соединений, что хорошо демонстрируется на примере нитрофуранов, нитроимидазолов и хлорамфеникола; получены интересные данные о высокой антимикробной активности 6-нитропроизводных хинолона [6].

Противомикробная активность нитрофуранов, зависимость между строением и действием, возможный механизм антимикробного эффекта и результаты применения в медицине и ветеринарии первых нитрофуранов (девять препаратов) изложены в подробном обзоре [4].

Препараты группы нитрофуранов (точнее, 5-нитрофуранов) являются классическими синтетическими химиотерапевтическими средствами с широким антимикробным спектром действия. Это – второй после производных сульфаниламида класс антимикробных лекарственных средств, с преимущественной активностью в отношении достаточно широкого спектра аэробных бактерий; некоторые производные нитрофурана характеризуются также противогрибковым и антипротозойным действием.

Для применения в медицинской практике в 50–60-х годах XX века был предложен ряд различных производных 5-нитрофурана. Затем, в связи с введением в клиническую практику большого числа высокоэффективных химиотерапевтических препаратов в других классах химических веществ, которые превышали по степени активности нитрофураны и имели ряд преимуществ по фармакокинетическим и токсикологическим характеристикам, интерес к препаратам рассматриваемой группы



снизился. Тем не менее до сих пор нитрофураны применяются в медицинской практике. По-прежнему представляют практический интерес самые первые нитрофураны – нитрофурантоин (фурадонин), фуразолидон [4, 7] и предложенный несколько позже фуразидин (фурагин) [3]. На фармацевтическом рынке России представлено восемь препаратов этой группы, общая характеристика которых с показаниями к применению приведена в табл. 1.

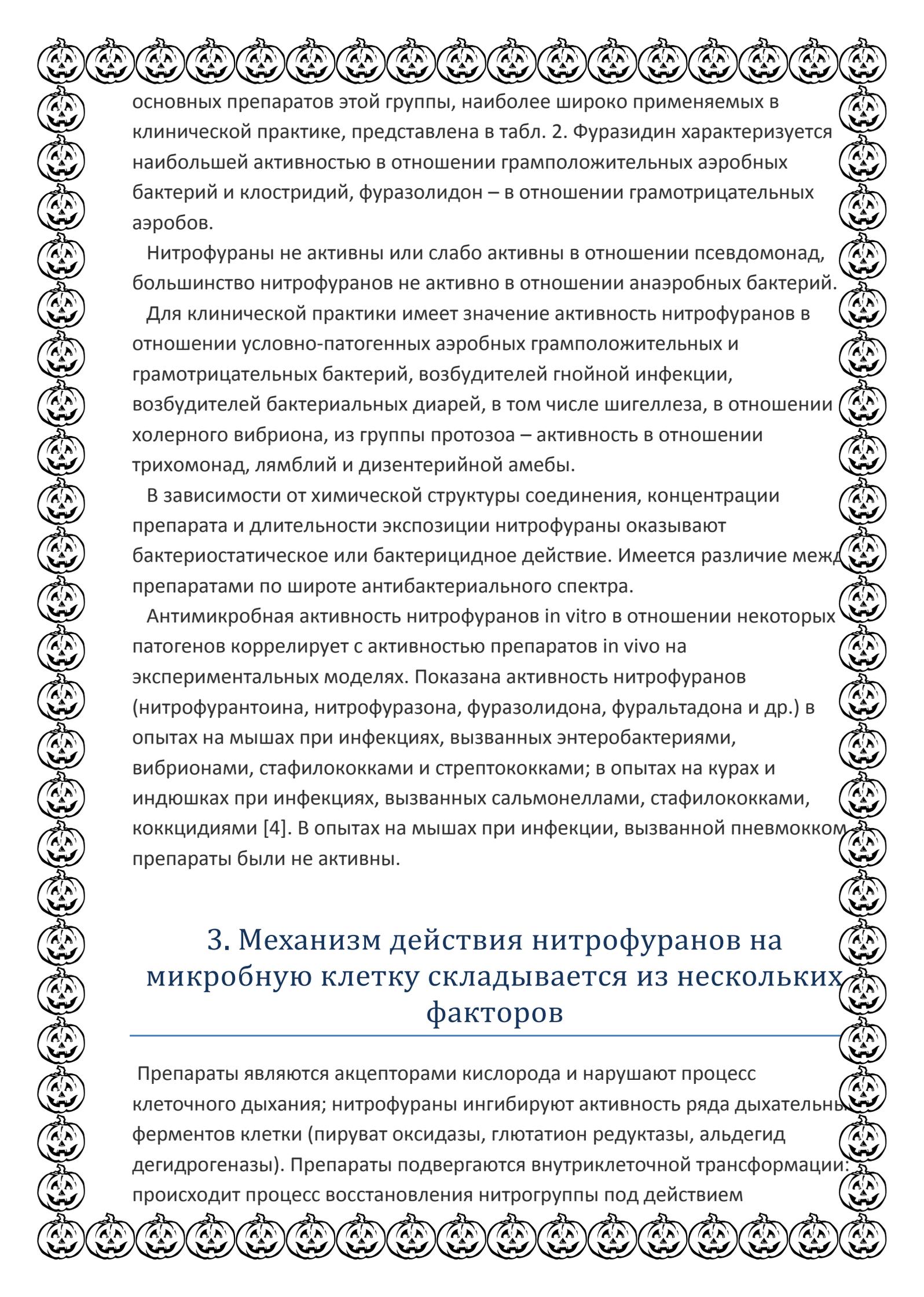
Фурамаг® ("OlainFarm"), разработанный учеными Латвии, – оригинальная комбинированная лекарственная форма 5-нитрофурана фурагина с улучшенной растворимостью и оптимизированными фармакокинетическими и токсикологическими свойствами.

Особенности механизма антимикробного действия, спектр активности, фармакокинетические и токсикологические свойства, а также физико-химические параметры препаратов группы нитрофуранов определяют возможности и их значение для клинической практики.

2. Антимикробная активность

Антимикробный спектр действия нитрофуранов включает микроорганизмы, имеющие значение в патологии гнойно-воспалительных процессов и кишечных инфекций у человека. К ним относятся: 1) большая группа грамотрицательных аэробных бактерий – *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Aerobacter faecalis*, *Aerobacter aerogenes*, *Vibrio cholerae*, *Haemophilus spp.*; 2) грамположительные аэробные бактерии *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (в первую очередь *S. pyogenes*, *E. faecalis*), *Corynebacterium spp.*; 3) патогенные грибы – *Candida albicans*, *Microsporum spp.*, *Trichophyton spp.*; 4) некоторые протозоа – *Trichomonas vaginalis*, *Lamblia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*. Кроме того, нитрофураны активны в отношении ряда возбудителей гнойных и кишечных инфекций у домашних животных и птиц (коров, лошадей, собак, кошек, кур) [1–5, 7]. Практическое значение для ветеринарии имеет активность нитрофуранов в отношении кокцидий.

По степени активности *in vitro* (исходя из величин минимальных подавляющих и бактерицидных концентраций) в отношении чувствительных видов микроорганизмов нитрофураны уступают фторхинолонам и антибиотикам широкого спектра. Имеется различие в степени активности отдельных нитрофуранов. Сравнительная антибактериальная активность



основных препаратов этой группы, наиболее широко применяемых в клинической практике, представлена в табл. 2. Фуразидин характеризуется наибольшей активностью в отношении грамположительных аэробных бактерий и клостридий, фуразолидон – в отношении грамотрицательных аэробов.

Нитрофураны не активны или слабо активны в отношении псевдомонад, большинство нитрофуранов не активно в отношении анаэробных бактерий.

Для клинической практики имеет значение активность нитрофуранов в отношении условно-патогенных аэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий, возбудителей гнойной инфекции, возбудителей бактериальных диарей, в том числе шигеллеза, в отношении холерного вибриона, из группы протозоа – активность в отношении трихомонад, лямблий и дизентерийной амебы.

В зависимости от химической структуры соединения, концентрации препарата и длительности экспозиции нитрофураны оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие. Имеется различие между препаратами по широте антибактериального спектра.

Антимикробная активность нитрофуранов *in vitro* в отношении некоторых патогенов коррелирует с активностью препаратов *in vivo* на экспериментальных моделях. Показана активность нитрофуранов (нитрофурантоина, нитрофуразона, фуразолидона, фуральтадона и др.) в опытах на мышах при инфекциях, вызванных энтеробактериями, вибрионами, стафилококками и стрептококками; в опытах на курах и индюшках при инфекциях, вызванных сальмонеллами, стафилококками, кокцидиями [4]. В опытах на мышах при инфекции, вызванной пневмококком препараты были не активны.

3. Механизм действия нитрофуранов на микробную клетку складывается из нескольких факторов

Препараты являются акцепторами кислорода и нарушают процесс клеточного дыхания; нитрофураны ингибируют активность ряда дыхательных ферментов клетки (пируват оксидазы, глутатион редуктазы, альдегид дегидрогеназы). Препараты подвергаются внутриклеточной трансформации: происходит процесс восстановления нитрогруппы под действием



бактериальных флавопротеинов. В результате образуются метаболиты нитрофуранов, которые оказывают цитотоксическое действие.

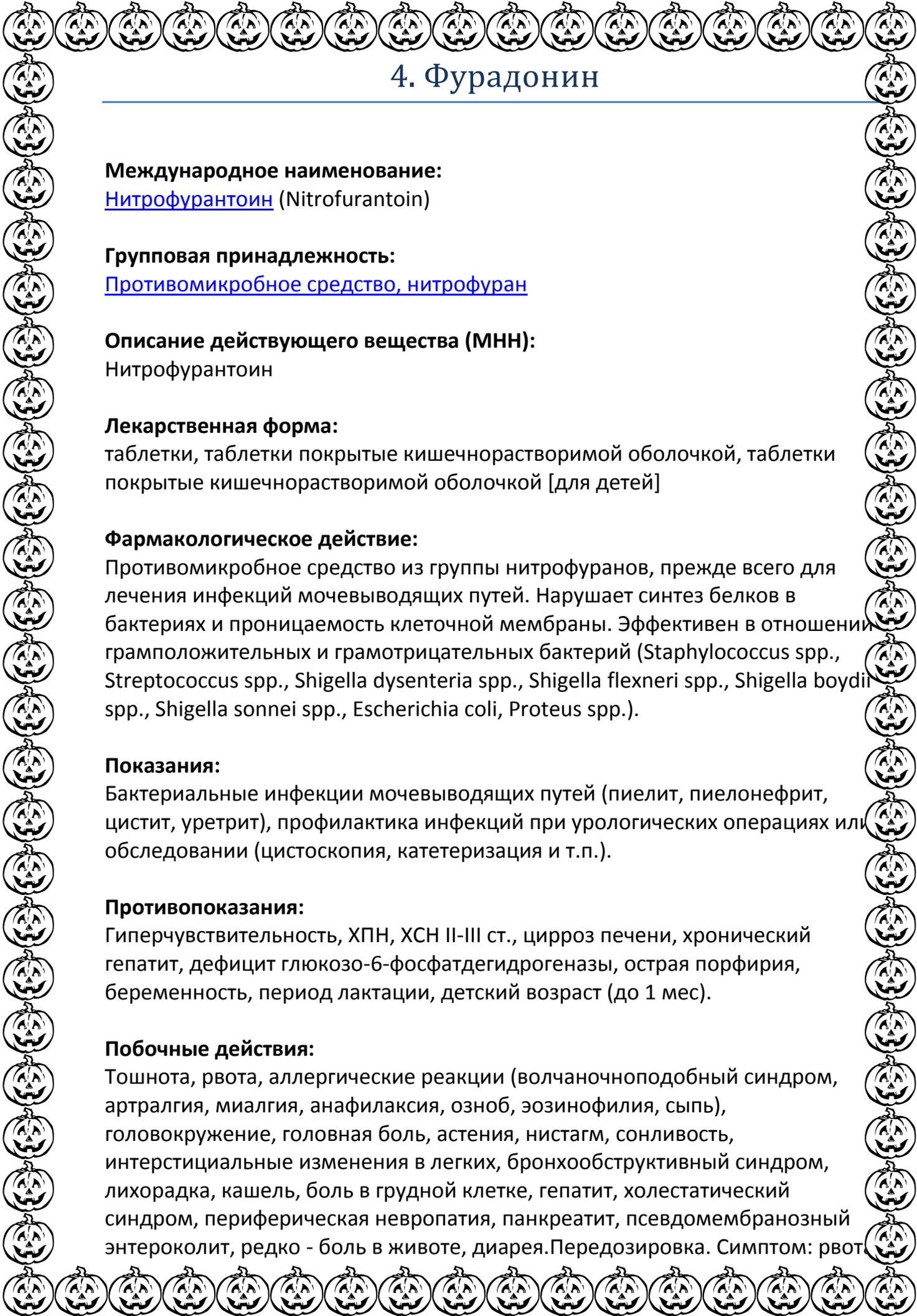
Цитотоксическое действие нитрофуранов в сочетании с нарушением клеточного дыхания обуславливает активность некоторых препаратов (фуразолидон, нифурател) в высоких концентрациях не только в отношении бактерий и протозоа (трихомонады, лямблии, дизентерийная амеба), но и в отношении грибов, в том числе рода кандиды. Препараты ингибируют биосинтез ДНК микроорганизмов и в меньшей степени РНК. Механизм действия нитрофуранов нельзя считать полностью расшифрованным, но он специфичен только для препаратов этой группы. Именно поэтому нитрофураны активны в отношении большинства штаммов бактерий, устойчивых к антимикробным препаратам других классов химических веществ.

Биологические жидкости (кровь, сыворотка крови, моча, ликвор и др.) не снижают антибактериальную активность нитрофуранов; активность препаратов не изменяется в присутствии парааминобензойной кислоты и новокаина. Антагонистами нитрофуранов являются витамины группы В, которые могут препятствовать ингибированию нитрофуранами дыхательных ферментов клетки. Указывают на антагонизм между некоторыми нитрофуранами (нитрофурантоином) и хинолонами (налидиксовой кислотой) [7], что может снижать терапевтический эффект хинолона; механизм этого явления не совсем ясен.

По механизму антимикробного действия нитрофураны близки к антисептикам. Однако в отличие от последних нитрофураны менее токсичны (для клеток человека и экспериментальных животных), оказывают химиотерапевтический эффект в эксперименте *in vivo*, могут применяться с целью системного действия (как правило, перорально) и поэтому рассматриваются в группе химиотерапевтических противоинфекционных препаратов.

В настоящее время очевидно, что каждый антимикробный препарат и новый класс химиотерапевтических веществ необходимо оценивать с точки зрения частоты и уровня развития к ним лекарственной резистентности у клинических штаммов микроорганизмов.





4. Фурадонин

Международное наименование:

[Нитрофурантоин](#) (Nitrofurantoin)

Групповая принадлежность:

[Противомикробное средство, нитрофуран](#)

Описание действующего вещества (МНН):

Нитрофурантоин

Лекарственная форма:

таблетки, таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой, таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой [для детей]

Фармакологическое действие:

Противомикробное средство из группы нитрофуранов, прежде всего для лечения инфекций мочевыводящих путей. Нарушает синтез белков в бактериях и проницаемость клеточной мембраны. Эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Shigella dysenteriae* spp., *Shigella flexneri* spp., *Shigella boydii* spp., *Shigella sonnei* spp., *Escherichia coli*, *Proteus* spp.).

Показания:

Бактериальные инфекции мочевыводящих путей (пиелит, пиелонефрит, цистит, уретрит), профилактика инфекций при урологических операциях или обследовании (цистоскопия, катетеризация и т.п.).

Противопоказания:

Гиперчувствительность, ХПН, ХСН II-III ст., цирроз печени, хронический гепатит, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, острая порфирия, беременность, период лактации, детский возраст (до 1 мес.).

Побочные действия:

Тошнота, рвота, аллергические реакции (волчаночноподобный синдром, артралгия, миалгия, анафилаксия, озноб, эозинофилия, сыпь), головокружение, головная боль, астения, нистагм, сонливость, интерстициальные изменения в легких, бронхообструктивный синдром, лихорадка, кашель, боль в грудной клетке, гепатит, холестатический синдром, периферическая невропатия, панкреатит, псевдомембранозный энтероколит, редко - боль в животе, диарея. Передозировка. Симптом: рвота.



5. Провести фармакопейный анализ субстанции фурацилина.

Описание.

Желтый или зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Подлинность.

Растворяют 0,01 г. Вещества в смеси 5 мл воды и 5 мл раствора гидроксида натрия. Появляется оранжево-красное окрашивание. Полученный раствор нагревают до кипения и в пары вносят влажную красную лакмусовую бумагу. Обнаруживают выделяющийся при разложении вещества аммиак по посинению красной лакмусовой бумаги. К 0,0

Потеря в массе при высушивании.

Около 1,0 г вещества (точная навеска) сушат при температуре от 100 до 105°C до постоянной массы. Потеря в массе при высушивании не должна превышать 0,5%.

Семикарбазид.

10 мл того же фильтрата подогревают и вливают 2 мл реактива Фелинга, предварительно нагретого до кипения, окраска раствора постепенно из желтой переходит в темно-зеленую; в течение часа не должен выпадать красный осадок закиси меди.

Количественное определение

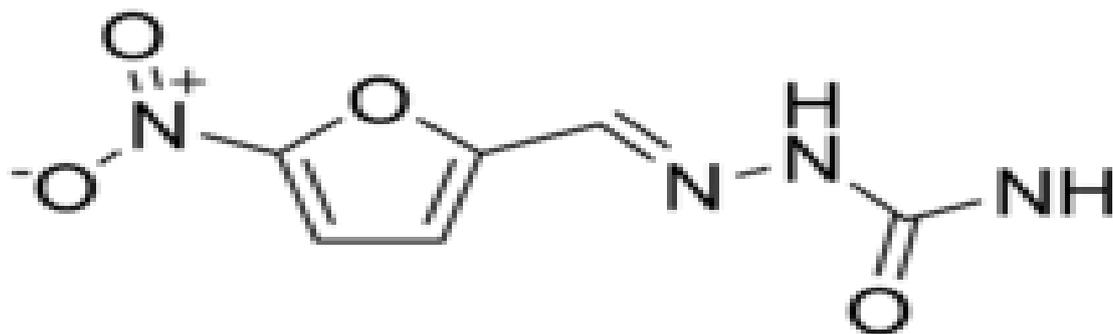
Иодометрическое определение (по ГФ)

Около 0,1 г вещества (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 4 г хлорида натрия, 300 мл воды и

растворяют при подогревании до 70-80°C на водяной бане. Охлажденный раствор доводят водой до метки и перемешивают. К 5 мл 0,01 М раствора йода, помещенного в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 0,1 мл раствора гидроксида натрия и 5 мл испытуемого раствора. Через 1-2 минуты к раствору прибавляют 2 мл кислоты серной разведенной и выделившийся йод титруют из микробюретки 0,01 М раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01 М раствора йода соответствует 0,0004954 г фурацилина, которого должно быть не менее 97,5%. Спектрофотометрическое определение (по НД) Около 0,075 г (точная навеска) вещества помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 30 мл диметилформамида, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 375 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора ГСО фурацилина, приготовленного и массы навески 0,075 г ГСО фурацилина аналогично испытуемому раствору.

6. Нитрофура



Нитрофура (Furacilinum)

Химическое соединение

ИЮПАК

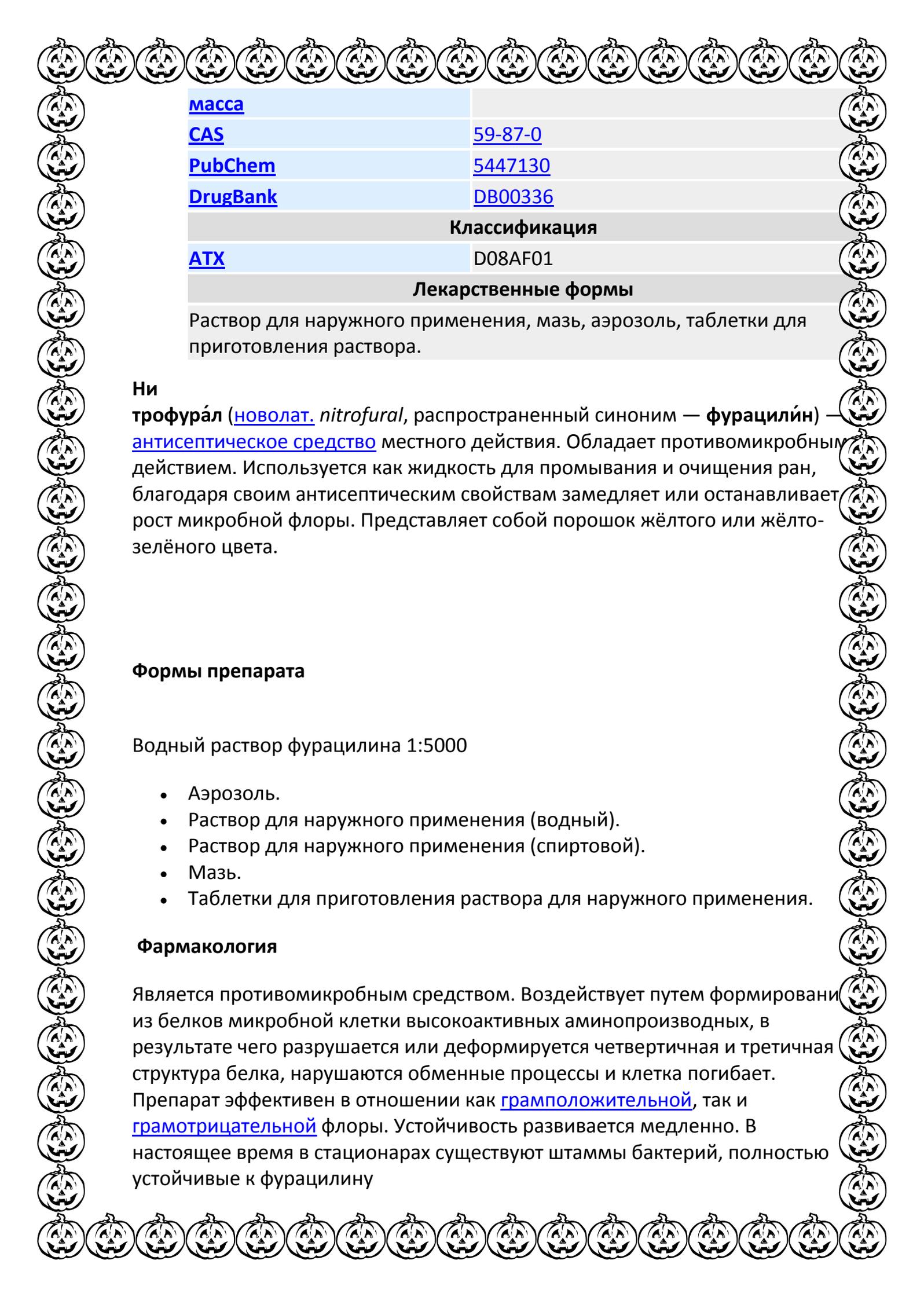
[(E)-[(5-nitrofuran-2-yl)methylidene]amino]urea

Брутто-формула

$C_6H_6N_4O_4$

Мол.

198.136240 g/mol



масса	
CAS	59-87-0
PubChem	5447130
DrugBank	DB00336
Классификация	
ATX	D08AF01
Лекарственные формы	
Раствор для наружного применения, мазь, аэрозоль, таблетки для приготовления раствора.	

Классификация

Лекарственные формы

Ни

трофура́л ([новолат.](#) *nitrofur**al*, распространенный синоним — **фурацили́н**) — [антисептическое средство](#) местного действия. Обладает противомикробным действием. Используется как жидкость для промывания и очищения ран, благодаря своим антисептическим свойствам замедляет или останавливает рост микробной флоры. Представляет собой порошок жёлтого или жёлто-зелёного цвета.

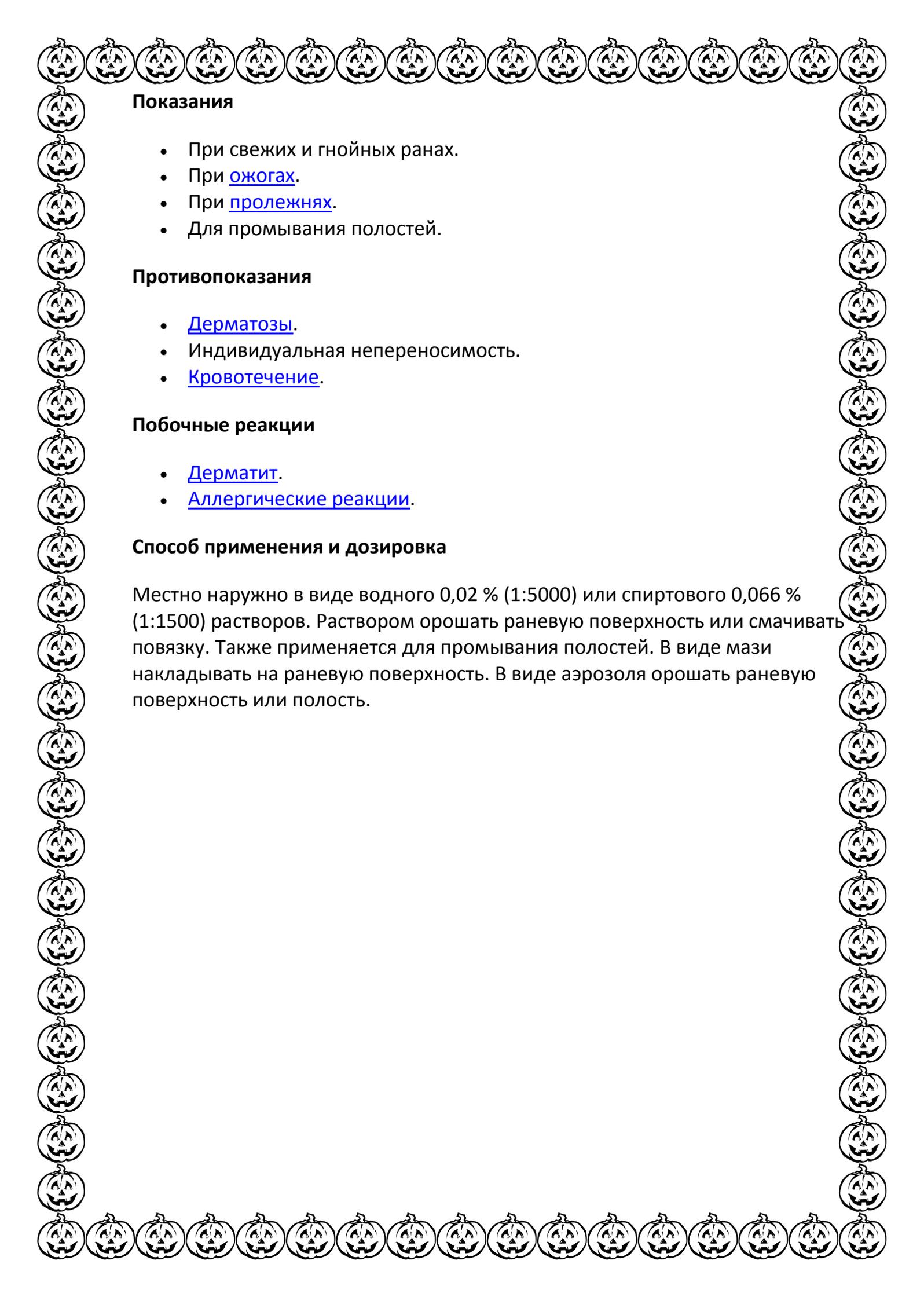
Формы препарата

Водный раствор фурацилина 1:5000

- Аэрозоль.
- Раствор для наружного применения (водный).
- Раствор для наружного применения (спиртовой).
- Мазь.
- Таблетки для приготовления раствора для наружного применения.

Фармакология

Является противомикробным средством. Воздействует путем формирования из белков микробной клетки высокоактивных аминопроизводных, в результате чего разрушается или деформируется четвертичная и третичная структура белка, нарушаются обменные процессы и клетка погибает. Препарат эффективен в отношении как [грамположительной](#), так и [грамотрицательной](#) флоры. Устойчивость развивается медленно. В настоящее время в стационарах существуют штаммы бактерий, полностью устойчивые к фурацилину



Показания

- При свежих и гнойных ранах.
- При [ожогах](#).
- При [пролежнях](#).
- Для промывания полостей.

Противопоказания

- [Дерматозы](#).
- Индивидуальная непереносимость.
- [Кровотечение](#).

Побочные реакции

- [Дерматит](#).
- [Аллергические реакции](#).

Способ применения и дозировка

Местно наружно в виде водного 0,02 % (1:5000) или спиртового 0,066 % (1:1500) растворов. Раствором орошать раневую поверхность или смачивать повязку. Также применяется для промывания полостей. В виде мази накладывать на раневую поверхность. В виде аэрозоля орошать раневую поверхность или полость.