

55. Liquid chromatography in pharmaceutical analysis. Determination of dantrolene sodium in a dosage form / S.J.Saxena, I.L.Honigberg, J.T.Stewart et al // J.Pharm.Sci. - 1977. - Vol.66. - N2. - P. 286-288.
56. Marciszewski, H. Polarographic determination 5-nitrofurans derivatives / H.Marciszewski // Dissertationes Pharm. - 1959. - N11. - P. 321-326.
57. Morales, A. Voltammetric behaviour of nitroderivatives of biological importance / A.Morales, R.Richter, M.J.Toral // Analist. - 1987. - Vol.112. - N7. - P. 963-970.
58. Munoz, M.S. Sobre la determinacion espectrofotometrica de furazolidona on alimentos /on mezda on nitrofurazona on alimentos / M.S.Munoz // Anales Real Acad. Farm. - 1962. - N28.- P. 181.
59. Pasich, J. Oznaczenie furazolidonu metoda spectro-fotometryczna i polarograficzna / J.Pasich, M.Lehmann // Farmacia Polska. - 1959. - N19-20. - P. 321-326.
60. Pharmacopoeia of Japan. - Tokyo, 1973. - P. 534.
61. Pharmacopoea Nordica. - Denmark, 1963. - Vol.11. - P. 446.
62. Renal tubular transport of nitrofurantoin / J.A.Buzard, R.C.Bender, E.C.Nohle et al. // Amer J. Physiol. - 1962. - N202. - P. 1136-1140.
63. Surmann, P. Simultanbestimmung von Nitrofurantoin and Phenazopyridin in tabletton /P.Surmann, P.Aswakun // Arch. Pharm. - 1985. - Vol.318. - N1. - P. 14-21.
64. Veibel, S. Analytik organischer Verbindungen / S.Veibel. - Berlin, 1960. - 342 s.
65. Vignoli, L. Ultraviolet spectrophotometry of certain nitrated heterocyclic drags with trichomonacide properties / L.Vignoli // Bull Soc. Pharm. Marscille. - 1964. - Vol.13. - N49. - P. 45-53.
66. Wriach, J. Srectrophotometric determination of a mixture of nitrofurans of farmaceutical interest / J.Wriach // Jalenika Acta (Madrid). - 1960. - N13. - P. 415-421.
67. Zyzynski, W. Srectrophotometric determination of nitrofurfural derivatives in pharmaceuticals / W.Zyzynski //Acta Poloniae Pharmaceutica. - 1961. - N18. - P. 365-370.

УДК 547.722.5:615.07

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГРУППЫ 5-НИТРОФУРАНА

Часть III. Анализ лекарственных соединений 5-нитрофуранового ряда и их метаболитов в объектах биологического происхождения

О.О. Новиков, А.Б. Коноваленко
Кафедра фармации БелГУ

В комплексе исследований, связанных с биофармацевтическими и клиническими аспектами использования препаратов 5-нитрофуранового ряда, фармацевтическая химия дает возможность идентифицировать и количественно определять 5-нитрофурановые соединения и их метаболиты в организме, в биологических средах [7]. Для этого успешно применялось выделение 5-нитрофурановых препаратов и их метаболитов при помощи хроматографии или путем экстракции органическим растворителем [13,20,29,33,43].

В ранних работах, посвященных изучению 5-нитрофурановых препаратов в живом организме, определено незначительное количество 5-нитрофуранового препарата, выделяемого с мочой в неизменном виде. Концентрация препарата при контакте с живыми тканями, бактериальными культурами и энзимными системами быстро убывает, что может быть зарегистрировано только спектрофотометрическим или полярографическим путем [5,44]. В экспериментальных исследованиях было показано, что при прохождении через организм животного некоторых простейших производных 2-нитрофурана значительная часть их выделяется с мочой в виде кислоты 5-нитропирозлизовой [36]. При использовании хроматоспектрофотометрии среди продуктов метаболизма не были найдены 5-нитрофурфурол и кислота 5-нитропирозлизовая, однако их образование в незначительных количествах определено на основании факта, что 5-нитро-2-фурфурилиденсемикарбазон может гидролизываться в желудке [34]. Установленные факты дополняются и оспариваются рядом авторов [10,25,38,42].

Метаболизм лекарственных соединений 5-нитрофуранового ряда изучался с помощью хроматографии в тонком слое сорбента с УФ-детекцией, полярографии и флуориметрии [14,15,17]. Данные, полученные с помощью физико-химических методов анализа, вносят определенную ясность в вопрос о метаболизме нитрофурановых соединений в организме [9,21,35,41]. Однако, пока невозможно разрешить этот вопрос полностью, но работа в этом направлении продолжается [1,26].

Наиболее обстоятельные результаты по определению концентрации 5-нитрофурановых соединений в биологических объектах (моче, кале, крови, желчи и молоке подопытных животных) опубликованы в оригинальных работах [2,12]. Проведено определение в цельной крови животного концентрации препаратов 5-нитрофуранового ряда (фурацилина, фуразолидона, фуразолина, фурадонина и др.) микробиологическим способом [42]. Микробиологическим способом определяли концентрацию 5-нитрофуранового препарата также в молоке и желчи животных. Данные методики дают очень приближенные результаты или требуют дополнительного выделения и очистки 5-нитрофуранового соединения, что исключает их достоверность.

Рядом авторов были разработаны полярографические методики определения 5-нитрофуранов, отличающиеся более простой реализацией и не требующие выделения определяемого препарата [2,11,31,45]. Но полярографический метод не позволяет дифференцировать неизмененный 5-нитрофурановый препарат от его метаболита, сохранившего в своем составе нитрогруппу.

Во многих работах уделяется большое внимание пробоподготовке при анализе 5-нитрофурановых препаратов, которая состоит из их выделения и очистки извлечений. Последняя реализуется хроматографическими и экстракционными методами [3,8,16,19]. Так, фурадонин изолировали из мочи путем экстракции нитрометаном [23]. Одни авторы высказали предположение, что изолирование фурадонина из мочи может быть осуществлено также экстракцией его бензилдихлорметаном, хлороформом или этилацетатом. Другие авторы предлагают экстракцию 5-нитрофуранов из биологических объектов дихлорэтаном, раствором диметилформамида в дихлорэтаноле, смесью диметилформамида и этилацетата, взятых в объемном соотношении 1:1, толуолом. Не исключают замену дихлорэтана на гексан [18]. Однако мы опровергли эту возможность, т.к. им практически не удалось выделить 5-нитрофураны экстракцией в гексан [6].

В целом ряде работ при извлечении препаратов 5-нитрофуранового ряда из биологического материала их предварительно вводят во взаимодействие с различными реагентами непосредственно в биоматериале, а затем продукты реакции экстрагируют. Так, описана экстракционно-фотометрическая методика определения фурадонина в моче, основанная на экстракции хлороформом продуктов взаимодействия, содержащегося в моче фурадонина с бензэтония хлоридом [46]. Аналогичное решение предложено в другой работе, где при определении фурадонина в плазме, содержащийся в ней фурадонин реагирует с прибавляемым бензальдегидом при pH 4 и образующийся продукт реакции экстрагируют этилацетатом [30]. Согласно другой методике содержащийся в плазме крови фурадонин извлекают толуолом в виде продуктов взаимодействия его восстановленной формы с фенилгидразина гидрохлоридом [24,39].

Рядом авторов предложено количественно определять 5-нитрофураны в различных объектах биологического происхождения методом жидкостной хроматографии [21,22,30,40]. Хромато-графирование осуществлялось в колонках заполненных сорбентами Lichrosorb RP 18, Lichrosorb 10 RP 18, Bondapak C 18, целит 545. В качестве подвижной фазы использовали 5% водный раствор этанола; смесь этанола с ацетатным буфером, взятых в объемных соотношениях 1:1; раствор натрия фосфата 0,1М; раствор метанола 30%, приготовленный на растворе кислоты уксусной 0,5%; смесь метанола с натрия ацетатом в соотношении (20:80). Детекцию осуществляли путём измерения оптической плотности элюата при 254, 365, 375, 370 и 400 нм.

Определению производных 5-нитрофурана и их метаболитов в различных объектах биологического происхождения методом жидкостной хроматографии посвящен, кроме описанных, целый ряд работ [27,28,32,37]. Однако, все предлагаемые методики предполагают предварительную очистку извлечений из изучаемых объектов, сложное приборное оснащение и не обеспечивают экспрессность и селективность анализа 5-нитрофуранов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из представленного литературного обзора в трёх частях отчетливо вырисовываются две реально существующие проблемы, связанные с группой лекарственных соединений 5-нитрофуранового ряда. Во-первых, до настоящего времени отсутствовали адекватные методики как идентификации, так и количественного определения препаратов данной группы; существующие подходы к анализу 5-нитрофуранов явно устарели и не отвечают современному уровню разносторонних требований к ним. Так, с развитием биофармацевтических исследований особую важность приобретает определение чистоты лекарственных веществ в процессе производства лекарственных форм [4]. Во-вторых, на передний план выходит проблема обнаружения и количественного определения фармакологически активных соединений в биожидкостях с целью терапевтического мониторинга, что связано с дополнительными сложностями пробоподготовки, например, связанными с удалением белковых структур, мешающих детекции в ультрафиолетовой области спектра.

Все это может решаться различными способами, но, в любом случае, необходим набор альтернативных взаимозаменяемых методик с использованием разных методов анализа и формирование самого подхода к их разработке. Наши работы последних лет посвящены решению этой проблемы [7].

Литература

1. Байдер, Л.М. Свободнорадикальные стадии метаболизма 5-нитрофуранов / Л.М.Байдер, Т.О.Исиченко // Магнитный резонанс в биологии и медицине: Тез. докл. VIII Всесоюз. конф., Май 1990 г., Звенигород - Черноголовка, 1990.- С. 19.
2. Гиллер, С.А. Динамика выделения из организма некоторых новых препаратов нитрофуранового ряда /С.А.Гиллер, Я.П.Страдынь, Н.С.Ратерберг // Изв. АН Латв. ССР. - 1959. - №3. - С. 107-114.
3. Коренман, И.М. Экстракция в анализе органических веществ /И.М.Коренман. - М.: Химия, 1977. - 200 с.
4. Лебеденко, В.Я. Влияние микрокапсулирования на скорость высвобождения лекарственных препаратов / В.Я.Лебеденко // Матер. IV Всерос. съезда фармац. - Воронеж, 1981. - С. 42.
5. Модифицированный спектрофотометрический метод определения солафура в биологических жидкостях / А.С.Берлянд, А.З.Книжник, Н.А.Плесская и др. // Актуальные вопросы поиска и технологии лекарств: Тез. докл. Респ. науч. конф., Харьков, 3-5 сент. 1981 г. - Харьков, 1981. - С. 205-206.
6. Новиков, О.О. Экстракция фурадонина и фурагина из водных растворов органическими растворителями в зависимости от рН среды / О.О.Новиков, А.С.Квач, И.П.Павлик // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины и фармации: Матер. конф. - Курск, 1990. - С. 87.
7. Новиков, О.О. Фармацевтический и биофармацевтический анализ лекарственных препаратов 5-нитрофуранового ряда / О.О.Новиков, И.П.Павлик, Н.А.Алябьев. – Курск: Изд-во КГМУ, 1998. - 116 с.
8. Применение проточносекторфотометрической кюветы для спектро-фотометрического анализа / А.С.Квач, И.В.Вишневикий, О.О.Новиков и др.// Биофизические аспекты экологических исследований. - Курск, 1993. - С. 70.
9. Сонин, Б.В. К вопросу количественного определения фурацилина и фурадонина в организме крыс / Б.В.Сонин // Сборник научных работ Киргизского медицинского института. - 1965. - N36. - С. 157-162.
10. Сонин, Б.В. Всасывание, распределение, биотрансформация и выделение производных 5-нитрофурана в животном организме /Б.В.Сонин //Фармакология и токсикология. - 1968. - N1. - С. 116-120.
11. Страдынь, Я.П. Полярографическое окисление некоторых производных 5-нитрофурана, употребленных как медицинские химиотерапевтические средства / Я.П.Страдынь // Вестн. АН Латв. ССР, Сер. Химия. - 1959. - N12. - С. 71-78.
12. Страдынь, Я.П. Полярографическое изучение некоторых органических соединений: Автреф. дис. ... канд. хим. наук. - Рига, 1960. - 25 с.
13. Тарасов, В.В. Хроматографическое определение фурановых соединений в биологическом материале / В.В.Тарасов. - Ташкент, 1985. – 34 с.

14. Флюорометрический метод определения нитрофурановых препаратов в биопробах / А.К.Демс, Н.М.Сухова, Г.С.Степинин и др. // Люминисцентный анализ в медико-биологических исследованиях. - Рига, 1983. - С. 69-72.
15. Хроматоспектрофотометрический метод количественного определения фурагина в биологических объектах / М.Я.Паберза, В.Я.Паринов, А.П.Гилев и др. // Хим.-фармац. журн. - 1979. - N5. - С. 108-111.
16. Abjean, J.P. Planar chromatography for the multiclass, multiresidue screening of chloramphenicol, nitrofurantoin and sulfonamide residues in pork and beef / J.P.Abjean // J. AOAC Int. - 1997. - Jul-Aug.; 80(4) - P. 737-740.
17. Absorption, distribution and excretion of Nitrofurantoin compounds / A.Takau, Y.Nakashima, E.Simzow et al // Chemotherapy. - 1974. - Vol.23. - N7. - P. 1165-1170.
18. Agnes, L.M. Liquid Chromatographic Determination of Carbadox, Desoxycarbadox and Nitrofurantoin in Pork Tissues / L.M.Agnes, A.N.Glorge // J.Association of Official Analytical Chemists. - 1984. - Vol.67. - N5. - P. 958-962.
19. Angelini, N.M. Liquid chromatographic determination of residues in bovine muscle tissues / N.M.Andelini, O.D.Rampini, H.Mugica // J. AOAC Int. - 1997. - May-Jun; 80(3). - P. 481-485.
20. A screening method for determination nitrofurantoin residues in animal tissues / J.J.Ryan, Y.C.Lee, J.A.Dupont et al // J.Assoc. of Anal.Chem. - 1975. - N58. - P. 1227.
21. Aufrere, M.B. Reductive metabolism of nitrofurantoin / M.B.Aufrere, B.Hoener, M.Vore // Pharmacologist. - 1977. - Vol.19. - N2. - P. 160.
22. Bender, C.R. Nitrofurantoin Estimation in Urine with the Aid of Chromatography / C.R.Bender, G.E.Nohle, F.M.Paul // Clinical Chemistry. - 1956. - Vol.2. - N6. - P. 420-426.
23. Burmicz, J.S. An ultraviolet Spectral and Polarographic Study of Nitrofurantoin, a Urinary - tract Antibiotic / J.S.Burmicz, S.W.Franclin // Analyst. - 1976. - Vol. 1. - N10. - P. 1262-1264.
24. Buzard, J.A. Colorimetric Determination of Nitrofurazone, Nitrofurantoin and Furazolidone in Plasma / J.A.Buzard, D.M.Vrablic, M.F.Paul // Antibiotics and Chemotherapy. - 1956. - N6. - P. 702.
25. Conklin, J.P. Excretion of nitrofurantoin in dog hepatic bile / J.P.Conklin, D.L.Wagner // Br. J. Pharmac. - 1971. - Vol.43. - N5. - P. 140-150.
26. Conhlin, J.P. Further studies on nitrofurantoin excretion in dog hepatic bile / J.P.Conhlin, R.J.Sobers, D.L.Wagner // Br. J. Pharmac. - 1973. - N48. - P. 273-277.
27. Determination of Furazolidone in Pig and Poultry Feeds by High - Performance Liquid Chromatography / A.D.Jones, E.C.Smith, S.G.Sellings et al. // Analyst. - 1976. - Vol.103. - N8. - P. 1262-1264.
28. Determination of nitrofurantoin, furazolidone in milk by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection / D.T.Galeano, C.A.Guiberteau, V.M.I.Acedo and all // J. Chromatogr. A. - 1997. - Mar. 14; 764(2). - P. 243-248.
29. High-Performance Liquid Chromatographic Determination of Furazolidone in Feed and Feed Premixes / R.L.Smallidge, N.W.Roue, N.D.Wadgaonkar et al // J. Association of Official Analytical Chemists. - 1981. - Vol.64. - N5. - P. 1100-1104.
30. Katogi, Y. Simultaneous determination of dantrolene and its metabolite, 5-hydroxydantrolene in human plasma high performance liquid chromatography / Y.Katogi, N.Tamaki, M.Adachi // J. of Chromatography. - 1982. - N228. - P. 404-408.
31. Marciszewski, H. Polarographic determination 5-nitrofurantoin derivatives / H.Marciszewski // Dissertationes Pharm. - 1959. - N11. - P. 321-326.
32. Mason, W.D. Analysis of nitrofurantoin in human plasma by high pressure liquid chromatography / W.D.Mason, J.D.Conclin // Anal. Lett. - 1987. - Vol.20. - N4. - P. 617-626.
33. Mattor, G.L. Improved nitromethane - Hyamine method for the chemical determination of nitrofurantoin in whole blood / G.L.Mattor, I.J.Mc.Gilveray, C.Charette // Clin. Chem. - 1970. - N16. - P. 820.
34. Metabolic Degradation of the Nitrofurans / H.E.Paul, V.R.Ells, F.Kopko et al. // J. of Medical and Pharmaceutical Chemistry. - 1960. - Vol.2. - N6. - P. 563-584.
35. Metabolic and photochemical Hydroxylation of 5-Nitro-2-furancarbaldehyde Derivatives / J.Olivard, G.M.Rose, G.M.Klein et al // Journal of Medicinal Chemistry. - 1970. - Vol.19. - N5. - P. 729-731.
36. Metabolism of the nitrofurans. I. Ultraviolet absorption studies of urinary end products after administration / H.E.Paul, F.L.Austin, M.F.Paul et al // J. Biol. Chem. - 1949. - N180. - P. 345.
37. Nagato, T. Determination of nitrofurans in cultured fishes by High - Performance Liquid Chromatography / T.Nagato // Shokuhin Eiseigaki Jasshi. - 1982. - Vol.23. - N3. - P. 278-282.
38. Paul M.F. Renal excretion of nitro-nitrofurantoin (Furadantin) / M.F.Paul, R.C.Bender, E.G.Nohle // Am J.Physiol. - 1959. - N197. - P. 580-584.
39. Renal tubular transport of nitrofurantoin / J.A.Buzard, R.C.Bender, E.C.Nohle et al. // Amer J. Physiol. - 1962. - N202. - P. 1136-1140.
40. Roseboom, H. The determination of nitrofurantoin and some structurally related drugs in biological fluids by high pressure liquid chromatography / H.Roseboom, H.A.Koster // Analytica Chimica Acta. - 1978. - N101. - P. 359-365.
41. Streeter, A.J. Oxidative Metabolites of 5-Nitrofurans / A.J.Streeter, T.R.Krueger, B.S.Hoehner // Pharmacology. - 1988. - N36. - P. 283-288.

42. Studies on the Distribution and Excretion of Certain Nitrofurans / M.F.Paul, H.E.Paul, R.C Bender et al. // Antibiotics and Chemotherapy. - 1960. - Vol.10. - N5. - P. 287-302.
43. Thorpe, V.A. Sample Preparation of Carbadox, Furazolidone, Nitrofurazone and Ethopabate in Medicated Feeds for High - Performance Liquid Chromatographic / V.A.Thorpe // J. Association of Official Analytical Chemists. - 1980. - Vol.63. - N5. - P. 981-984.
44. Untersuchungen zur Kinetik von Nitrofurantoin (Nitrofurantin (R)) in der normalen Schwangerschaft, bei Gestosen, Pyelonephritis und unter der Geburt / H.Noschel, S.Sohroder, K.H.Eichhorn und alle // Pharmazie - 1982. - Vol.37. - N3. - S. 204-205.
45. Vachalkova, A. Polarographic testing of carcinogenicity of some chemotherapeutics / A.Vachalkova, L.Novotny // Neoplasma. - 1997. - 44(6). - P. 389-394.
46. Zaaz, B. Determination of N-(5-Nitrofururylidene) 1-aminohydantoin in urine / B.Zaaz // Scandinavian J.Clin.Lab.Investigation. - 1958.- N10. - P. 432-434.

НЕКОТОРЫЕ УСЛОВИЯ НАСТУПЛЕНИЯ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА ПРОДАЖУ ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В.А. Внукова

Белгородский государственный университет

В современном Российском законодательстве имеются определения фальсифицированных лекарственных средств и контрафактных товаров. Введение этих понятий направлено на защиту интересов потребителей и производителей оригинальных лекарственных препаратов. Однако само по себе наличие определений не может поставить барьер перед появлением на рынке фальсифицированных и контрафактных лекарственных средств. Здесь необходимо использовать предусмотренные законом меры юридической ответственности «как одну из форм государственно-принудительного воздействия на нарушителей норм права, заключающуюся в применении предусмотренных законом санкций – мер ответственности, влекущих для них дополнительные неблагоприятные последствия»[1]. В рамках данного исследования будут затронуты вопросы применения мер гражданско-правовой ответственности, как одного из способов защиты нарушенных прав и интересов пострадавших лиц.

Гражданско-правовая ответственность состоит «во взыскании судом с правонарушителя в пользу потерпевшего имущественных санкций»[2], это «негативная реакция на гражданское правонарушение»[3]. Применение мер гражданско-правовой ответственности имеет целью, прежде всего, восстановить для потерпевшей стороны то положение, которое имело место до совершения нарушения (например, возмещение причиненных убытков – ст.15 ГК РФ).

В Федеральный Закон №86-ФЗ от 22.06.1998 «О лекарственных средствах» в 2004 году было введено определение фальсифицированного лекарственного средства – как лекарственного средства, сопровождаемого ложной информацией о составе и (или) производителе лекарственного средства (ред. ФЗ от 22.08.2004 №122-ФЗ – далее ФЗ «О лекарственных средствах»).

Пункты 1 и 4 ст.31 указанного закона содержат запрет продажи фальсифицированных лекарственных средств, а также лекарственных средств, являющихся незаконными копиями лекарственных средств зарегистрированных в Российской Федерации. Мы считаем, что под незаконными копиями лекарственных средств следует понимать контрафактную продукцию[4]. Статья 31 помещена в гл.VII «Оптовая торговля лекарственными средствами». Поэтому логично предположить, что закон запрещает именно оптовую продажу фальсифицированных и контрафактных лекарственных средств. Тогда статья такого же содержания должна быть помещена и в гл. VIII «Розничная торговля лекарственными средствами», однако законодатель этого не сделал.