

Лекция 5

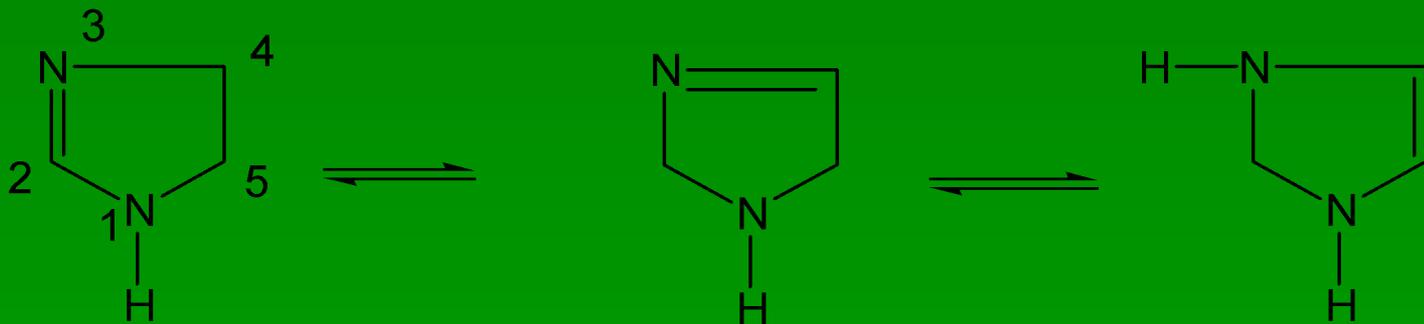
Лекарственные средства из группы производных имидазолина и шестичленных гетероциклов (никотиновой и изоникотиновой кислот)

Доц. Яворская Л.П.

ПЛАН

1. Лекарственные средства из группы **производных имидазолина** (нафазолина нитрат (нафтизин санорин), ксилометазолин (галазолин), клонидина гидрохлорид (клофелин)).
2. Лекарственные средства из группы шестичленных гетероциклов - **производные никотиновой кислоты** (диэтиламид никотиновой кислоты, кордиамии, никодин).)
3. Лекарственные средства из группы **производных изоникотиновой кислоты** как противотуберкулезные средства (изониазид, фтивазид, флуоренизид).

Частично гидрированный имидазол в положениях 4,5 (4,5-дигидроимидазол) называют **имидазолин**. Он может существовать в нескольких таутомерных формах:



Имидазолин – это структурный элемент молекул таких препаратов, как: **нафтизин** (санорин), **ксилометазолин** (галазолин), **клонидина гидрохлорид** (клофелин).

Нафазолина нитрат*

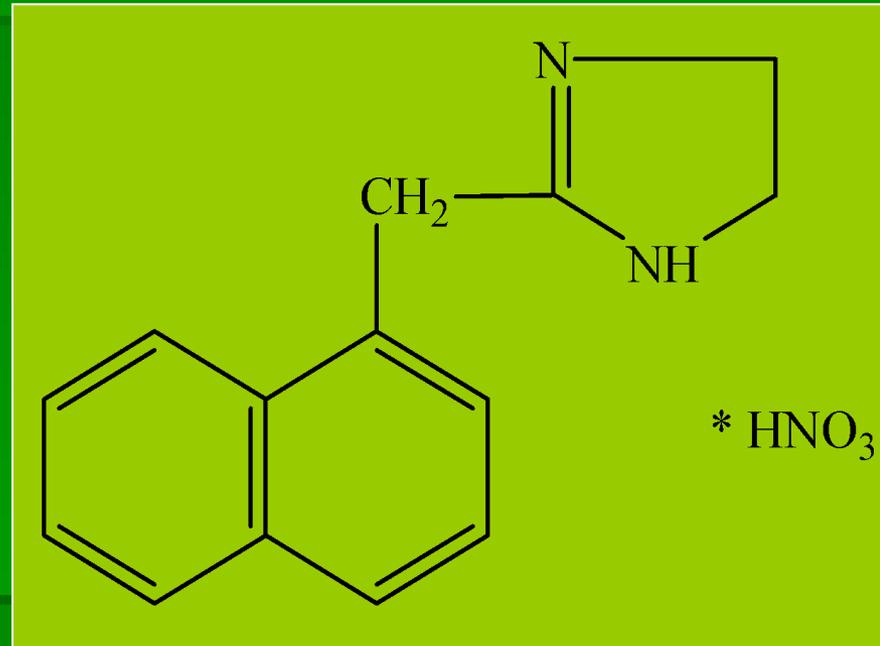
Naphazolini nitras

Нафтизин

Naphthyzinum

Санорин

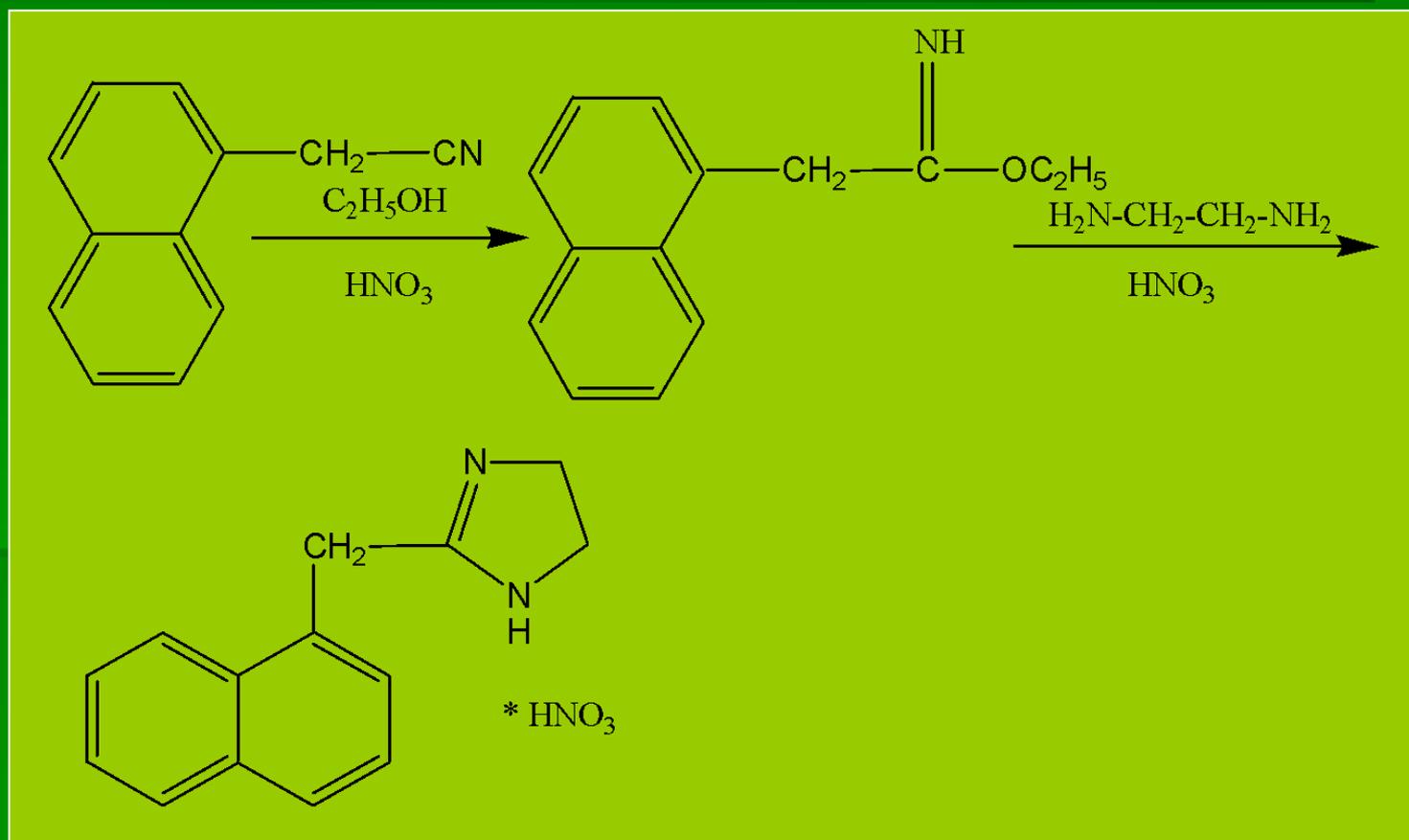
ГФ СРСР X



Химическое название: 2-(α -нафтилметил)-
имидазолина нитрат

Получение

Получают нафтизин с **этилендиамина** по схеме:



Свойства

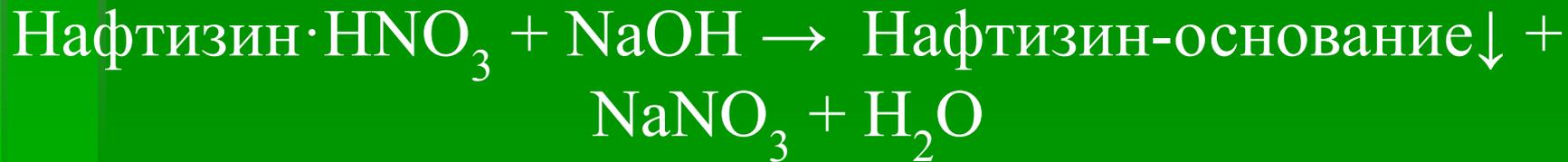
Описание. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Температура плавления 167–170 °С.

Растворимость. Трудно растворим в воде, растворим в 95 % спирте, очень мало растворим в СНСІЗ, практ. нерастворим в эфире.

Идентификация

1. ГФ Х. Взаимодействие с раствором NaOH и идентификация основания нафтизина

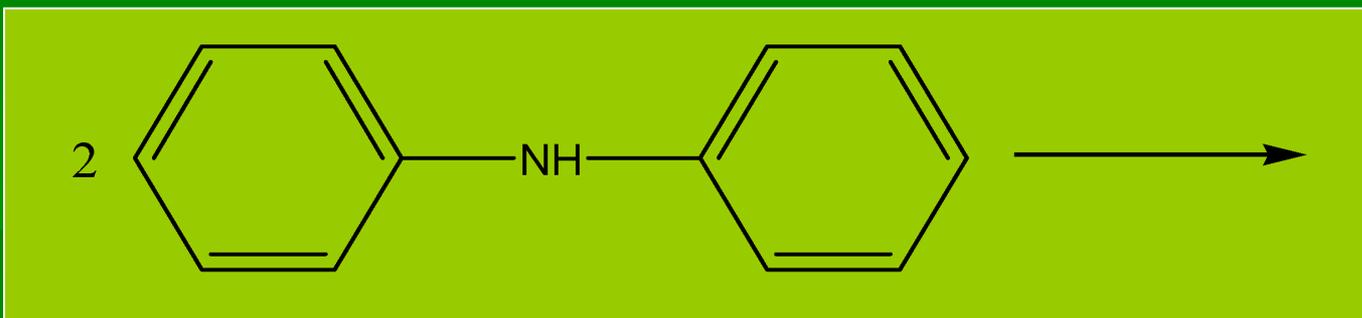
Водный р-р препарата помещают в делительную воронку, прибавляют р-р NaOH и извлекают эфиром основание нафтизина, сушат; t° пл. остатка 118–120,5 °С.



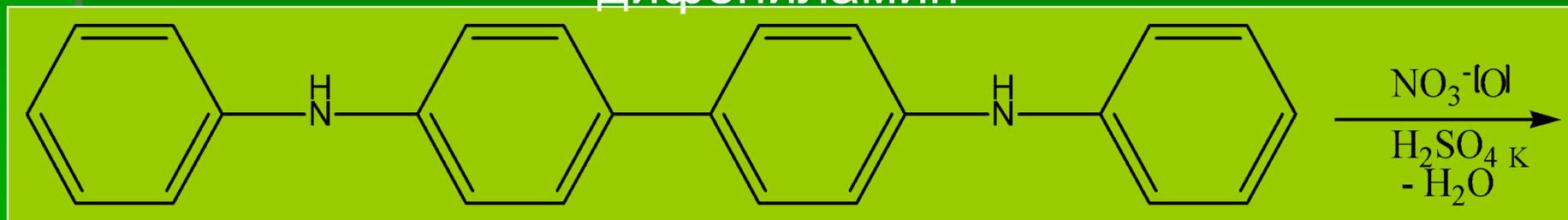
2. ГФ Х. Препарат дает характерную реакцию (а) на нитраты

а) ГФУ. Реакция на нитраты. Определенное количество субстанции прибавляют к смеси 0,1 мл *нитробензола Р*, 0,2 мл H_2SO_4 и через 5 мин охлаждают в ледяной воде. Продолжая охлаждение, медленно при перемешивании прибавляют 5 мл *воды Р*, 5 мл *р-ра конц. NaOH*, 5 мл *ацетона Р*, взбалтывают и отстаивают; верхний слой приобретает *темно-фиолетовое* окрашивание.

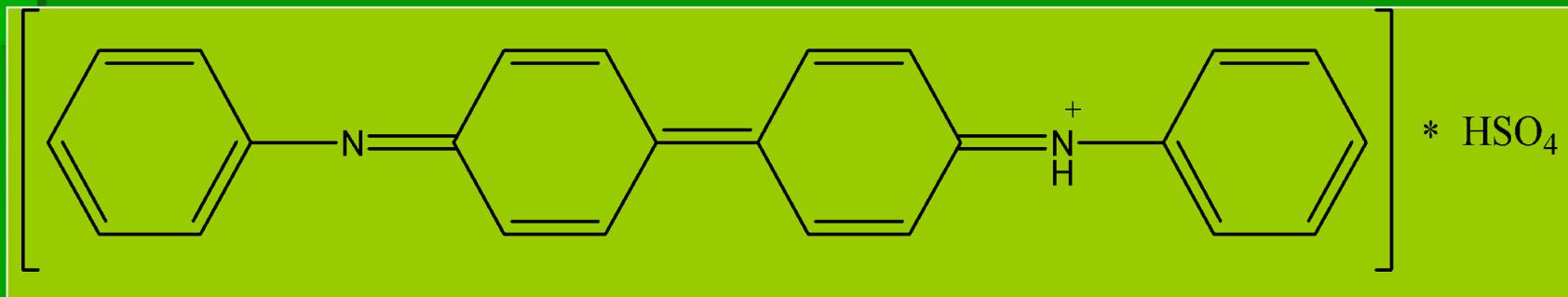
б) ГФ Х. Реакция на нитрат-ион с *р-ром дифениламина в конц. H_2SO_4* . К нескольким каплям препарата прибавляют несколько капель *р-ра дифениламина в конц. H_2SO_4* ; появляется *синее* окрашивание.



дифениламин



дифенилбензидин



сульфоимониевая соль дифенилбензидина (синее окрашивание)

Испытания на чистоту

1. Прозрачность и цветность раствора. 1 % р-р должен быть *прозрачным* и *бесцветным*.

2. Кислотность или щелочность. 0,2 г препарата раствор. в 20 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды, прибавляют 2 капли *р-ра метилового красного*. Окрашивание р-ра должно измениться от прибавления не более 0,1 мл 0,05 М *р-ра* NaOH или 0,05 М *р-ра* HCl.

3. Общие примеси хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов – в пределах эталонов.

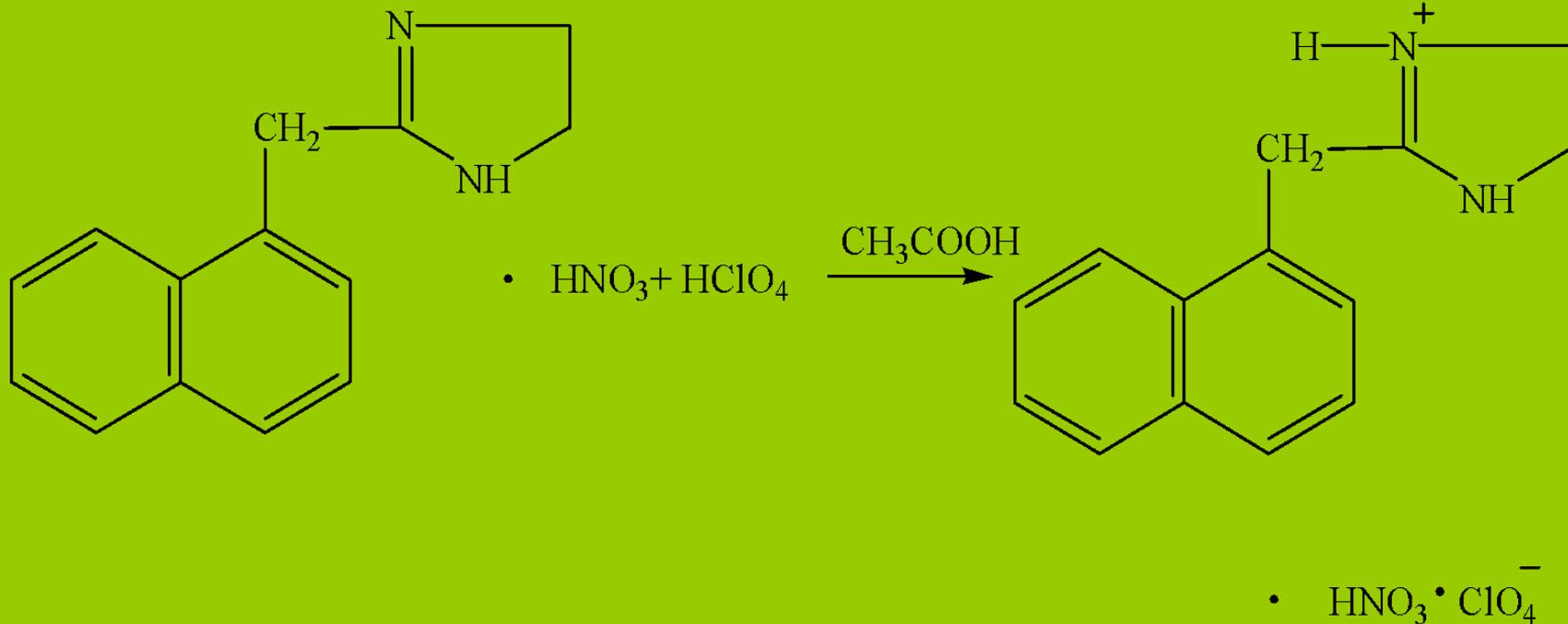
4. Сульфатная зола. Не более 0,1 %. Определение проводят с 0,5 г субстанции.

5. Потеря в массе при высушивании. Около 0,5 г (точная навеска) препарата сушат при 100–105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5 %.

Количественное определение

1. ГФ Х. Ацидиметрия, неводное титрование

Точную навеску препарата растворяют в 50 мл безводной CH_3COOH и титруют 0,1 М р-ром перхлоратной кислоты HClO_4 с выдержкой в конце титрования 30 с в присутствии индикатора кристаллического фиолетового (титруют от фиолетового до синего окрашивания).



Параллельно проводят контрольный опыт.

Em = M. м.

Хранение. Список сильнодействующих веществ. В плотно закупор. контейнере, в банках оранжевого стекла, в защищ. от света месте.

Применение. Симпатомиметическое (сосудосуживающее) средство

Проявляет α -адреномиметическое действие: суживает периферические кровеносные сосуды, повышает артериальное давление, расширяет зрачок. При нанесении на слизистые оболочки проявляет **противовоспалительное (противоотечное) действие.** При ринитах облегчает носовое дыхание, уменьшая прилив крови к венозным синусам.

Примен. в виде **капель в нос** или **в глаза** при острых ринитах, ларингитах, воспалении гайморовых пазух, аллергических конъюнктивитах и кровотечениях с носа. При ринитах закапывают по **1–2 капли 0,05–0,1 % р-ра** в каждую половину носа **2–3 раза в день.**

При носовых кровотечениях примен. тампоны, смоченные **0,05 % р-ром**, а при конъюнктивитах

ВВОДЯТ по 1–2 капле 0,05 % р-ра в конъюнктивальный мешок. Через каждые 5–7 дней применения делают перерыв на несколько дней. При примен. препарата может чувствоваться слабое жжение в носу и горле. Как и другие сосудосуживающие препараты, нафтизин не рекомендуют применять при хронических ринитах.

Форма выпуска: 0,05 % и 0,1 % р-р по 10 мл.

За рубежом выпускают препарат “Санорин” – эмульсия белого цвета, содержит 0,1 % нафазолина. Она проявляет более длит. сосудосуживающий эффект (около 2 час), чем водный р-р. Выпускается во флаконах по 10 мл.

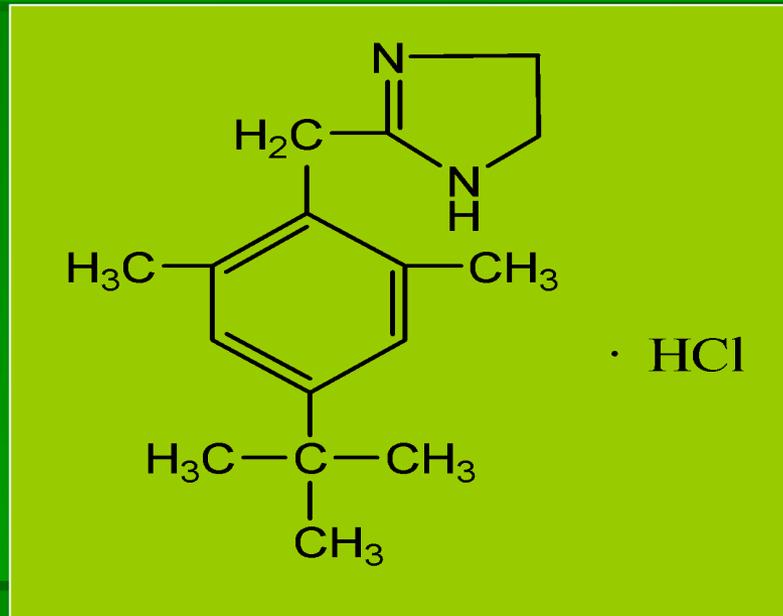
Хранение. При температуре от +10 °С до +25 °С в темном месте (беречь от замораживания).

Ксилометазолин*

Xylometazoline*

Галазолин

Nalazolin



Химическое название: 2-(4'-трет-бутил-2'-6'-диметилбензил)-имидазолина гидрохлорид.

По структуре и действию близок к нафтизину.

Хранение. Список сильнодействующих веществ. В плотно закупор. контейнере, в защищ. от света месте.

Применение. Адреномиметическое средство

Применяют галазолин при ринитах, ларингитах, синуситах, гайморитах и др. аллергических заболеваниях носа и горла. Закапывают по **1–3 капли 0,1 % р-ра** в каждую половину носа **1–3 раза в день**. Взрослым можн вводить при помощи распылителя (ингалятора).

При применении препарата может чувствоваться слабое жжение в носу и горле.

Не применяют при хроническом насморке.

Форма выпуска: **0,1 % раствор (для взрослых)** и **0,05 % раствор (для детей)** во флаконах по **10 мл**.

Клонидина гидрохлорид

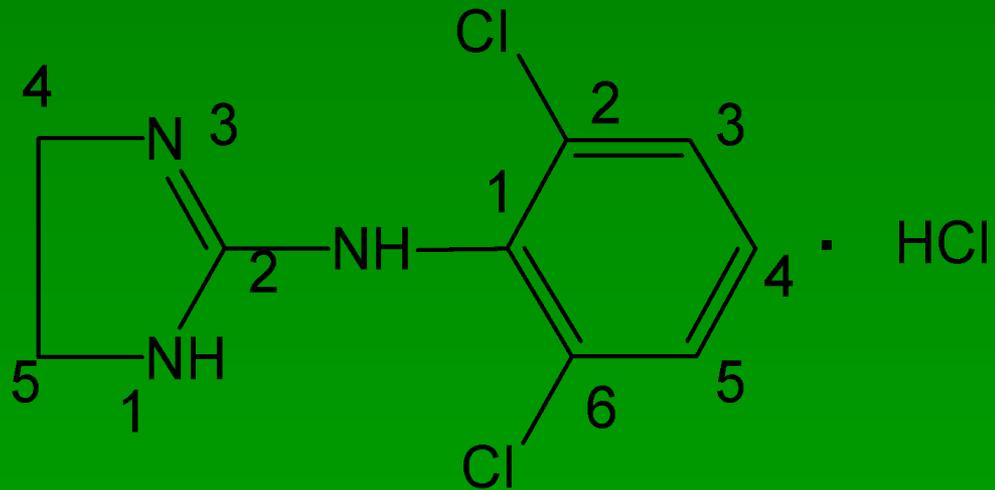
ГФУ

Clonidini hydrochloridum

Клофелин (N)

Clorhelinum

Катапресан



Химическое название: 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]-2-имидазолина гидрохлорид.

Свойства

Описание. Крист. порошок белого или почти белого цвета.

Растворимость. ГФУ и др. л-ра. Растворим в *воде R* и *96 % спирте R*, практически нерастворим в CHCl_3 *R* и *эфире R*. **pH** водного раствора **4,0–5,0**.

Идентификация

Первая идентификация: В, D.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. УФ-спектроскопия

УФ-спектр поглощения раствора субстанции в *0,01 M p-re HCl* должен содержать два максимума при **272 нм** и **279 нм** и плечо при длине волны около **265 нм**. Удельный показатель поглощения в максимумах должен быть около **18** и около **16** соответственно.

В. ИК-спектроскопия. ИК-спектр поглощения субстанции должен соответствовать спектру *ФСЗ клонидина гидрохлорида*.

С. Тонкослойная хроматография с использованием тонкого слоя силикагеля

Испытуемый р-р – р-р субстанции в CH_3OH , раствор сравнения – р-р *ФСЗ клонидина гидрохлорида* в CH_3OH , соответствующая система растворителей. Пластинку сушат на воздухе и обрабатывают р-ром $\text{K}[\text{BiI}_4]$, а затем сразу – р-ром NaNO_2 .

На хроматограмме испыт. р-ра должно проявиться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме р-ра сравнения, которое соответствует ему по размеру и окрашиванию.

Д. Реакция (а) на хлориды

Реакция с р-ром AgNO_3 в присутствии *разб.* HNO_3 ; образ. *белый творожистый* осадок, который нерастворим в HNO_3 , но *легко растворим в разб. растворе аммиака**:



*Для солей органических оснований испытание растворимости образующегося осадка AgCl проводят после отфильтровывания и промывания осадка водой.



При добавлении HNO_3 снова выпадает *белый осадок* AgCl :



Испытания на чистоту

1. **Прозрачность раствора.** Раствор S (р-р субстанции в воде, свободной от CO_2 , Р) должен быть *прозрачным*.
2. **Цветность раствора.** Окрашивание р-ра S *не должно быть более интенсивным*, чем определенный эталон.
3. **рН.** От 4,0 до 5,0. Измеряют рН раствора S.
4. **Сопутствующие примеси полупродуктов синтеза** определяют методом *тонкослойной хроматографии*, используя тонкий слой *силикагеля G P*.
На хроматограмме испыт. р-ра любое пятно, кроме основного, *не должно быть более интенсивным*, чем пятно на хроматограмме р-ра сравнения.
5. **Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 %.
1,00 г субстанции сушат при темп. от 100 °С до 105 °С.

6. Сульфатная зола. Не более **0,1 %**. Определение проводят с **1,0 г** субстанции.

7. N. Остаточные количества органических растворителей.

Количественное определение

ГФУ. Алкалиметрия спиртового р-ра (по связанной HCl)

Навеску субстанции растворяют в **96 % спирте P** и титруют **0,1 М спиртовым р-ром NaOH** потенциометрически.



(экстрагируют спиртом)

$$E_m = M. m.$$

2. Аргентометрия (по связанной HCl)

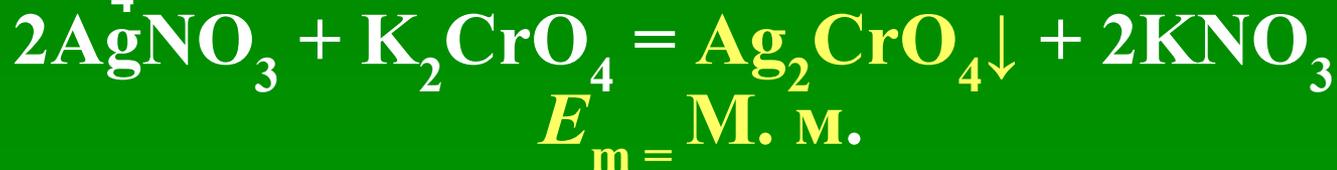
а) Метод Мора.

Прямое титрование исследуемого р-ра препарата станд. р-ром AgNO_3 в нейтральной среде в присутствии индикатора калий хромата K_2CrO_4 .



Избыточная капля титранта AgNO_3 взаимодействует с индикатором K_2CrO_4 с образованием осадка *оранжево-красного* цвета

Ag_2CrO_4 :



б) Метод Фольгарда, обратное титрование.

Сущность методики состоит в том, что к исследуемому р-ру прибавляют двухкратный избыток станд. р-ра AgNO_3 . Его избыток оттитровывают р-ром NH_4SCN в присутствии индикатора $(\text{NH}_4)\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ до красно-розового окрашивания.



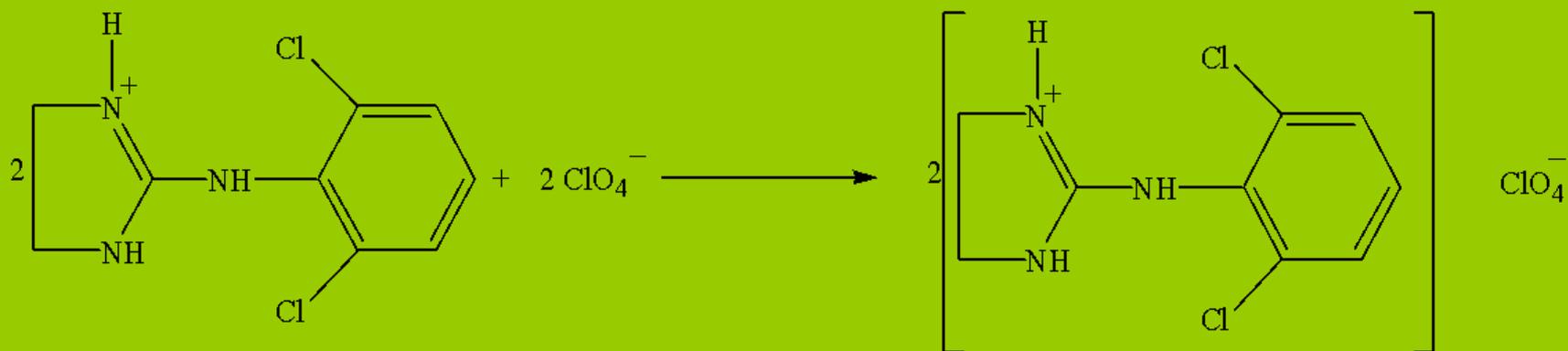
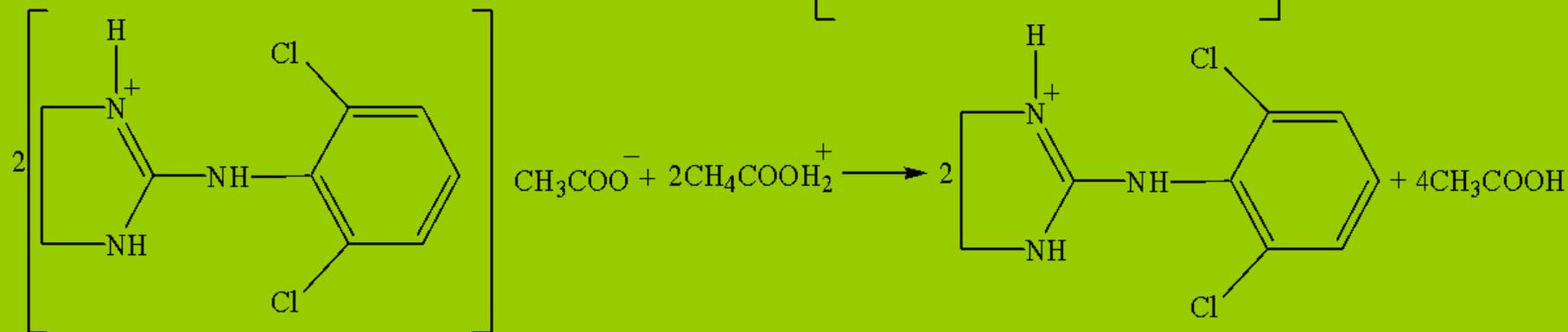
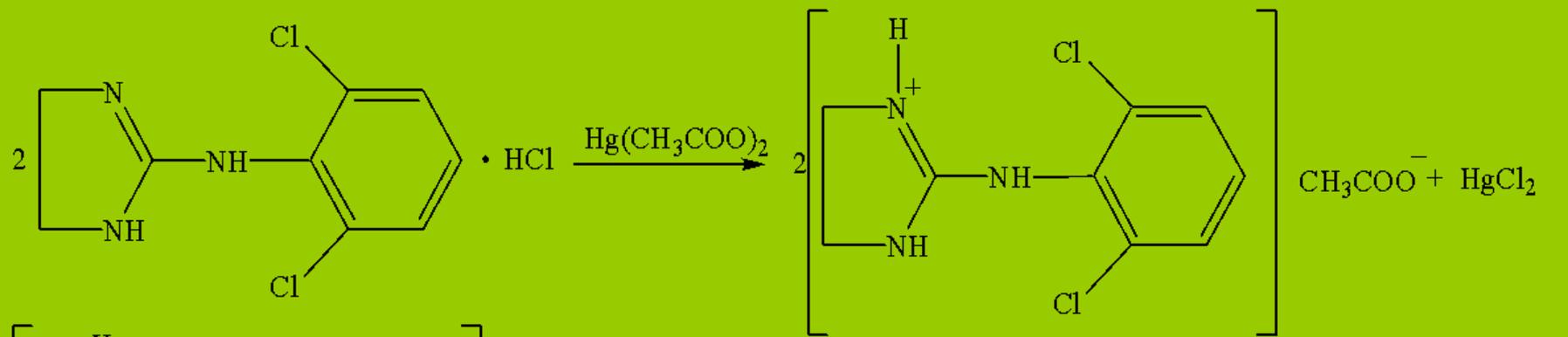
$$E_m = M. m.$$

3. Ацидиметрия, неводное титрование

Навеску субстанции растворяют в среде *ацетангидрида* $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ и *формиатной кислоты* HCOOH (или *ледяной* CH_3COOH) и титруют *станд. р-ром перхлоратной кислоты* HClO_4 в присутствии *меркурий(II) ацетата* $\text{Hg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ (для связывания хлорид-ионов в *малодиссоциирующую соль*) и индикатора – *кристаллического фиолетового* (изменение окрашивания с *фиолетового до желто-зеленого*).

При титровании клонидина гидрохлорида, являющегося солью органического основания, происходят такие химические реакции.





Хранение. Порошок клонидина гидрохлорида – список наркотических и ядовитых веществ, лекарственные формы – список сильнодействующих веществ. В плотно закупор. контейнере, в защищенном от света месте.

Применение. Гипотензивное средство

Клонидина гидрохлорид влияет на нейрогенную регуляцию сосудистого тонуса. Имеет выраженный *седативный и анальгезирующий эффект*. Примен. при различных формах *гипертонической болезни* по **0,075 мг** 2–4 раза в день. При гипертонических кризисах и высоком давлении, когда таблетки не дают эффекта, вводят *в/м, подкожно* или *в/в* по **0,5–1 мл 0,01 %** р-ра (вводят медленно в течение 3–5 мин). Парентеральное введение препарата должно проводиться только в стационарах!

Формы выпуска: *таблетки* по 0,075 мг и 0,15 мг, *р-р для инъекций* 0,01 % по 1 мл; 0,125 %, 0,25 % и 0,5 % *р-ры* как *глазные капли* для лечения глаукомы под названием “**Изоглаукон**” (снижает внутриглазное давление).

Важная особенность клофелина – способность уменьшать проявления опиумной и алкогольной абстиненции (уменьш. чувство страха, постепенно проходят сердечно-сосудистые и др. нарушения, так как блокируются α_2 -адренорецепторы).

Препарат *эффективный в очень малых дозах*, которые подбирают индивидуально.

Лечение препаратом **необходимо прекращать, постепенно уменьшая дозу** (иначе может наступить гипертонический кризис – “**симптом ликвидации**”).

Во время лечения клофелином запрещается употребление спиртных напитков. Не рекомендуется принимать вместе с антидепрессантами (уменьшение гипотензивного действия) и с большими дозами нейролептиков (усиление седативного эффекта).

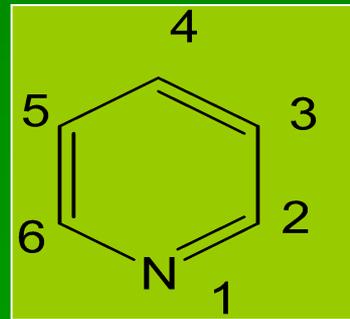
Внимание!

Отпускать все лекарственные формы клофелина только по рецепту врача и применять строго по медицинскому назначению.

Лекарственные средства из группы шестичленных гетероциклов

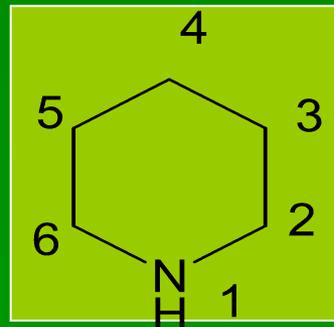
К шестичленным гетероциклам с одним гетероатомом Нитрогена принадлежит

пиридин:



Полностью гидрированный пиридин называют

пиперидин:



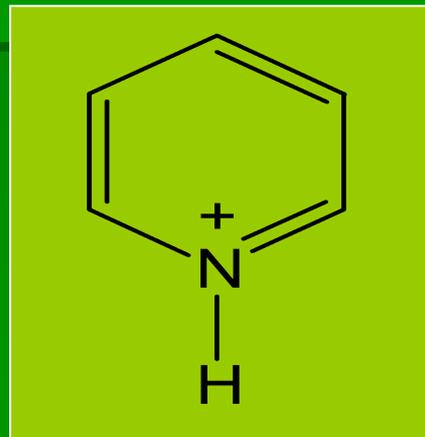
Строение и химические свойства пиридина

В молекуле пиридина атом Нитрогена находится в состоянии sp^2 -гибридизации и наделен в ароматический секстет один p -электрон. Неподеленная пара электронов на sp^2 -гибридной орбитали обуславливает свойства пиридина как основания. Атом N с таким электронным строением называют пиридиновым.

В результате большей электроотрицательности сравнительно с атомом Карбона пиридиновый атом N понижает электронную плотность на атомах Карбона ароматического ядра. Поэтому пиридин и др. гетероциклические соединения с пиридиновым атомом N являются электроно-дефицитными. Они значительно труднее, нежели бензол, вступают в реакции электрофильного замещения, причем электрофил занимает β -положение относительно атома Нитрогена. Он окисляется труднее, но легче гидрируется.



Низкая реакционная способность пиридина обусловлена и тем, что в сильно кислых средах, в которых происходит электрофильное замещение, пиридин существует в протонной форме в виде катиона **пиридиния**, что существенно затрудняет электрофильную атаку.



Пиридин – это бесцветная жидкость (температура кипения **115 °С**), **ядовитая**, с характерным запахом, смешивается с водой и органическими растворителями. В небольших количествах пиридин и его гомологи содержатся в каменноугольной смоле. Имеет **сильное бактерицидное действие**, однако из-за токсичности в медицине **не применяется**.

Водные растворы пиридина окрашивают лакмус в **синий цвет (основные свойства)**; при действии кислот образуются кристаллические **соли пиридиния**:



основание пиридина

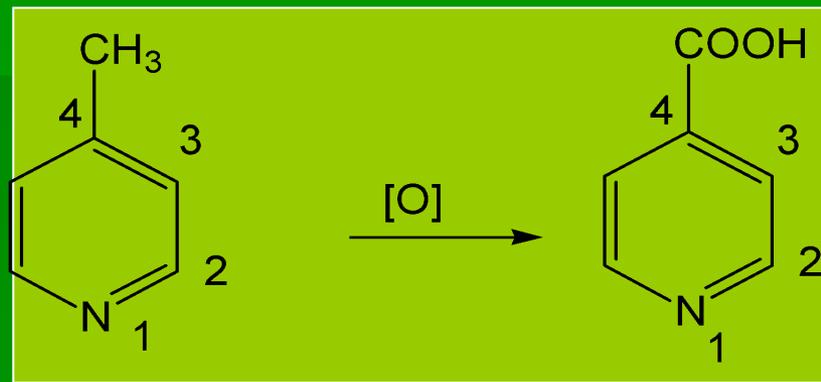
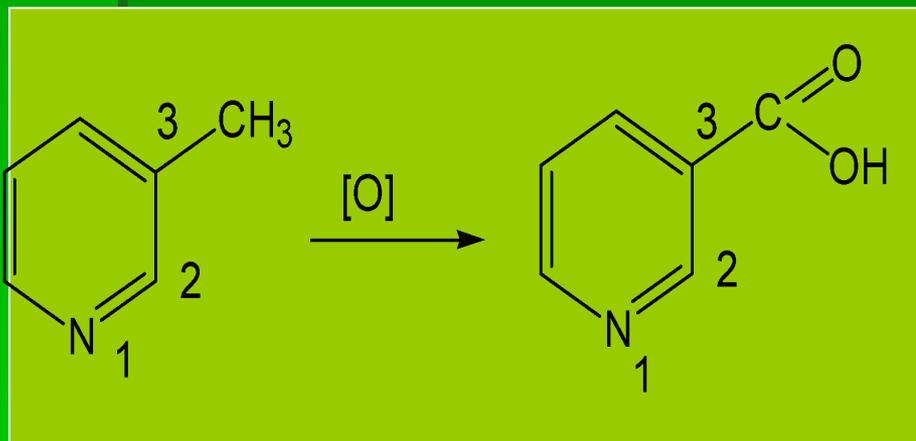
пиридин

соль

пиридиния

образование соответствующих производных пиридинкарбоновых кислот; при этом пиридиновый цикл не разрушается.

Например, окисление **3-метилпиридина** (*β -пиколина*) и **4-метилпиридина** (*γ -пиколина*) до соответствующих кислот — **никотиновой** (пиридин-3-карбоновой или *β -пиридинкарбоновой*) и **изоникотиновой** (пиридин-4-карбоновой или *γ -пиридинкарбоновой*) — можно представить такими схемами:



Лекарственные средства – производные никотиновой кислоты

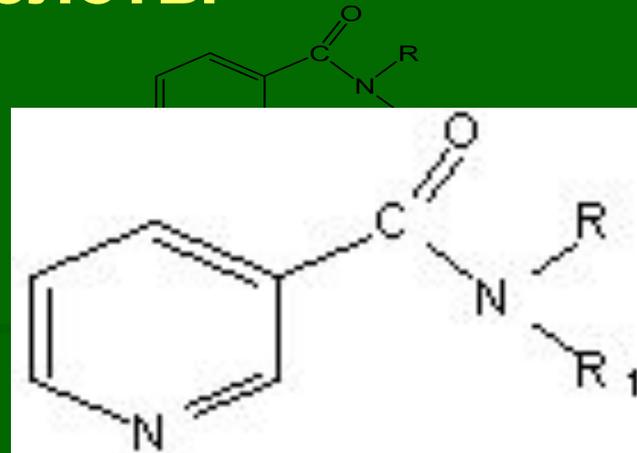
Никотиновая к-та (пиридин-3-карбоновая к-та, **витамин РР**) была получена еще в **1867 г.**, однако ее специфическое витаминное действие было установлено лишь в **1937 г.**

Это белый крист. порошок, трудно растворим в холодной воде, растворим в горячей воде. Проявляет *амфотерные свойства*, из-за наличия атома **N** в пиридиновом цикле (*основные св-ва*) и подвижного атома **H** в группе $-\text{COOH}$ (*кислотные св-ва*), поэтому растворяется в р-рах к-т и щелочей. Содержится в овощах, фруктах, гречихе, печени, молоке, рыбе, дрожжах как продукт превращения никотинамида.

Формы выпуска: порошок, таблетки, р-р для инъекций. Детально будем изучать в группе витаминов.

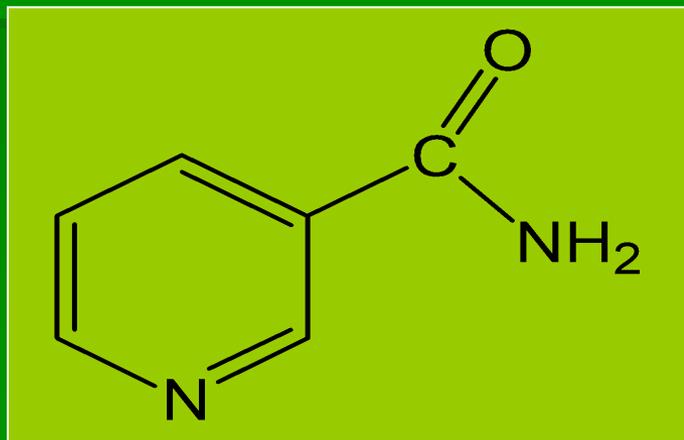
В медицинской практике применяют не только к-ту никотиновую, но и ряд ее производных: никотинамид, диэтиламид никотиновой кислоты, кордиамин (25 % раствор диэтиламида никотиновой кислоты), никодин, коамид, феррамид и др.

Общая формула препаратов производных никотиновой кислоты



У этих препаратов преобладают *основные свойства*, поскольку водород в карбоксильной группе замещен *нитрогеносодержащими радикалами*.

Никотинамид (**Nicotinamidum**) – амид пиридин-3-карбоновой кислоты



Это белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, спирте, растворах кислот и щелочей.

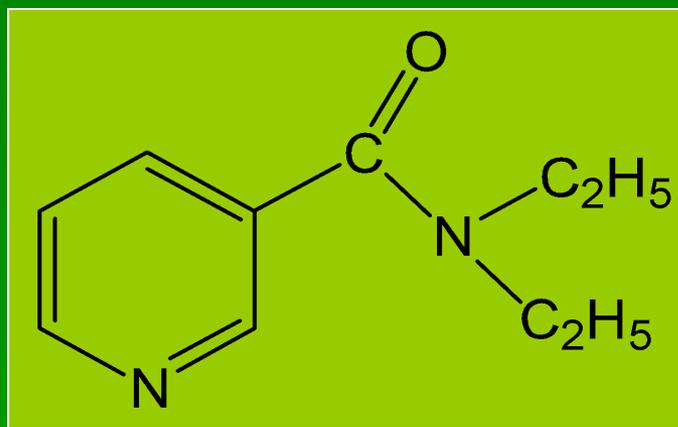
Лекарственные формы: *таблетки, раствор для инъекций.* **Витамин РР.**

Диэтиламид никотиновой кислоты

ГФ X

Diaethylamidum acidī nicotinici

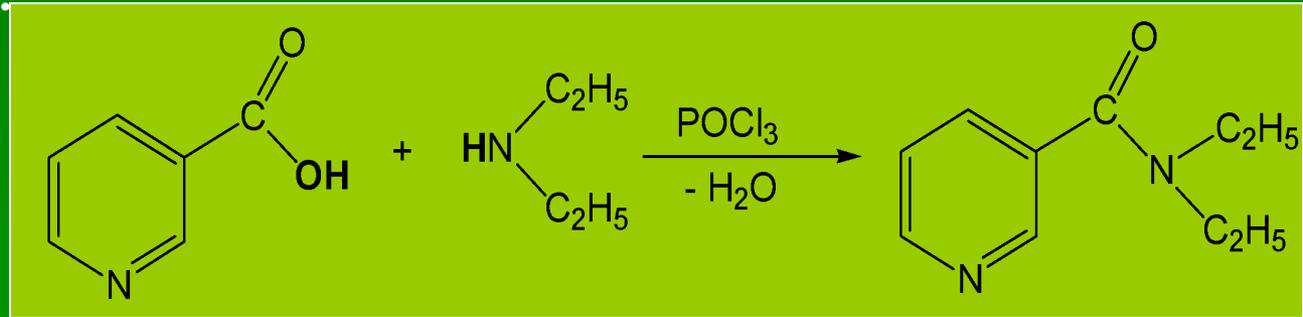
Nicethamidum*



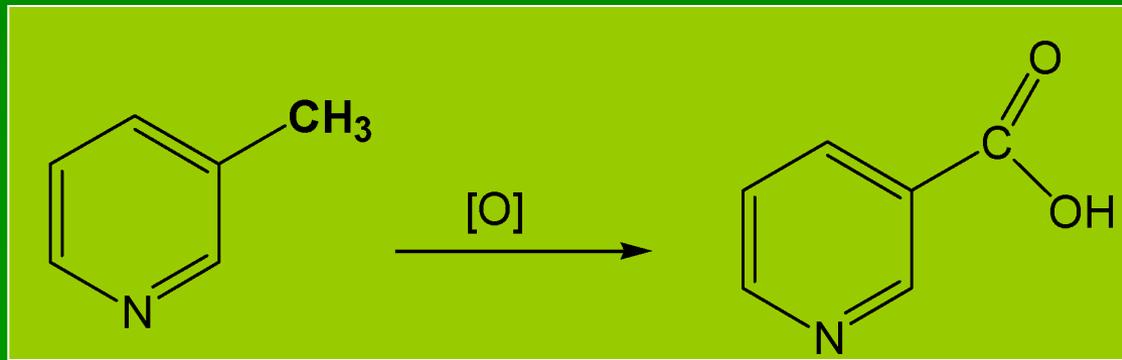
Химическое название: диэтиламид пиридин-3-карбоновой кислоты, диэтиламид никотиновой кислоты или диэтилникотинамид.

Получение

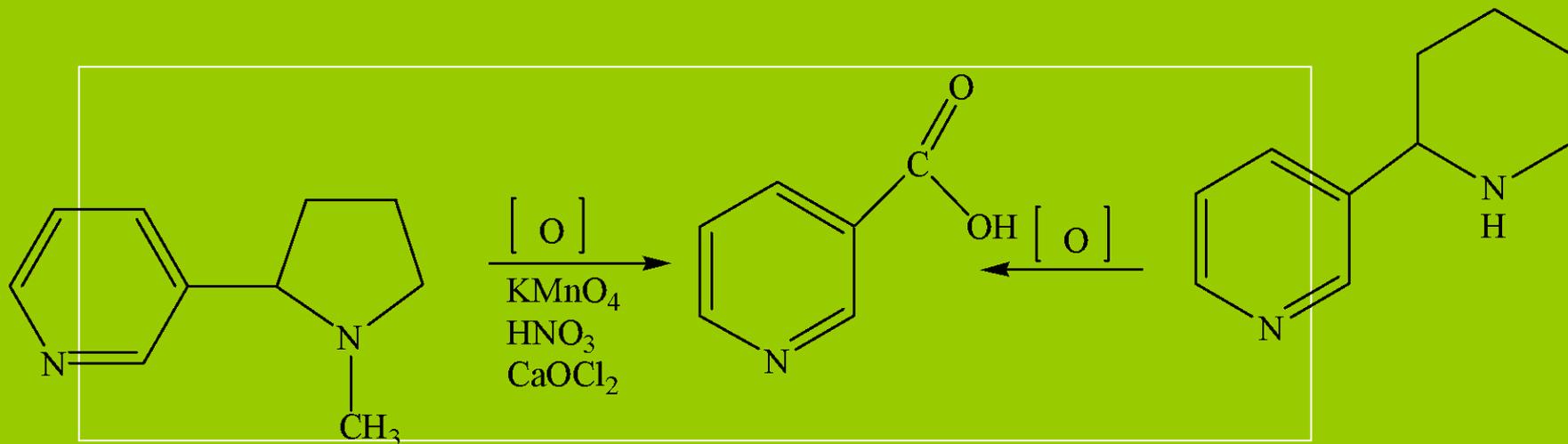
Конденсация никотиновой кислоты (или ее хлорангирида) с диэтиламино в присутствии водоотнимающих средств (обычно используют фосфор(V) оксохлорид POCl_3):



Никотиновую кислоту получают с β -пиколиновой фракции каменноугольной смолы (окисление β -пиколлина (3-метилпиридина):



или окисления алкалоидов – *никотина* (побочный продукт производства табака) или *анабазина* (содержится в анабазисе – дикорастущем растении Средней Азии) с помощью калий перманганата KMnO_4 , нитратной к-ты HNO_3 , хлорной извести CaOCl_2 , хромовой смеси (смесь $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ и H_2SO_4 конц.) и др.



Никотин

Никотиновая кислота

Анабазин

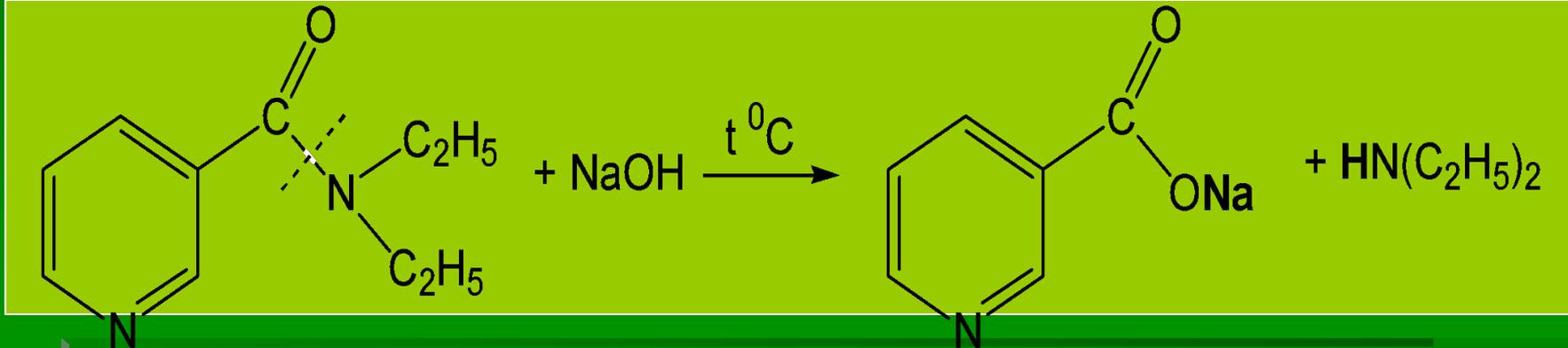
Описание. Бесцветная или слегка желтоватая маслянистая жидкость со слабым своеобразным запахом. Температура застывания 22–24 °С, температура кипения 130 °С, $\rho^{20} = 1,0699–1,0684$ г/мл, $n^{20} = 1,524–1,526$.

Растворимость. Смешивается во всех соотношениях с водой, 95 % спиртом, эфиром и хлороформом. С водных растворов высаливается щелочами и карбонатами щелочных металлов. 25 % водный р-р диэтиламида никотиновой кислоты называется кордіамін (див. ниже).

Идентификация

1. ГФ Х. Щелочной гидролиз препарата

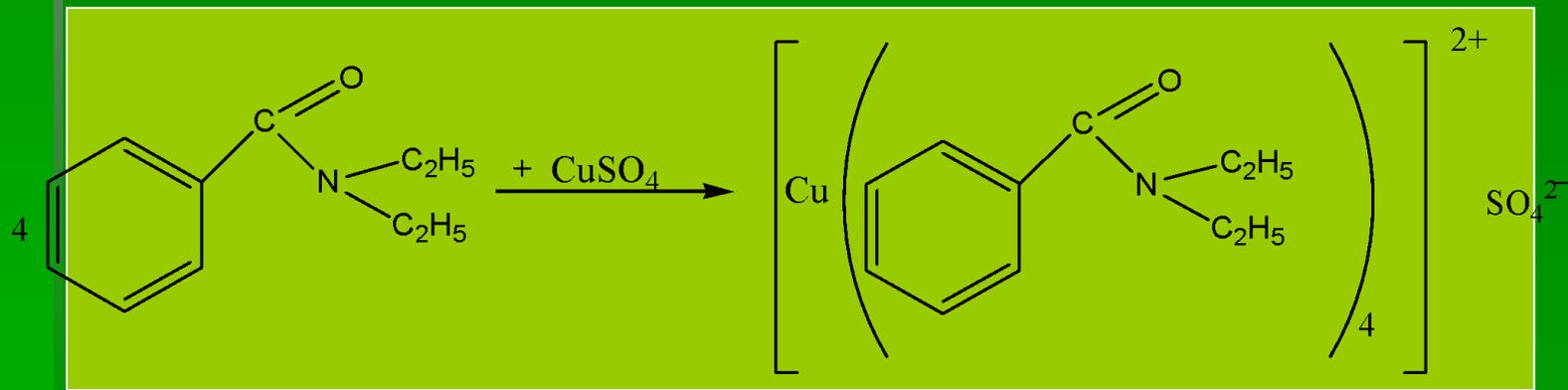
При кипячении 2–3 капель препарата с 3 мл р-ра NaOH выделяется диэтиламин $(C_2H_5)_2N$, который выявляют по характерному запаху (запах аммиака NH₃).

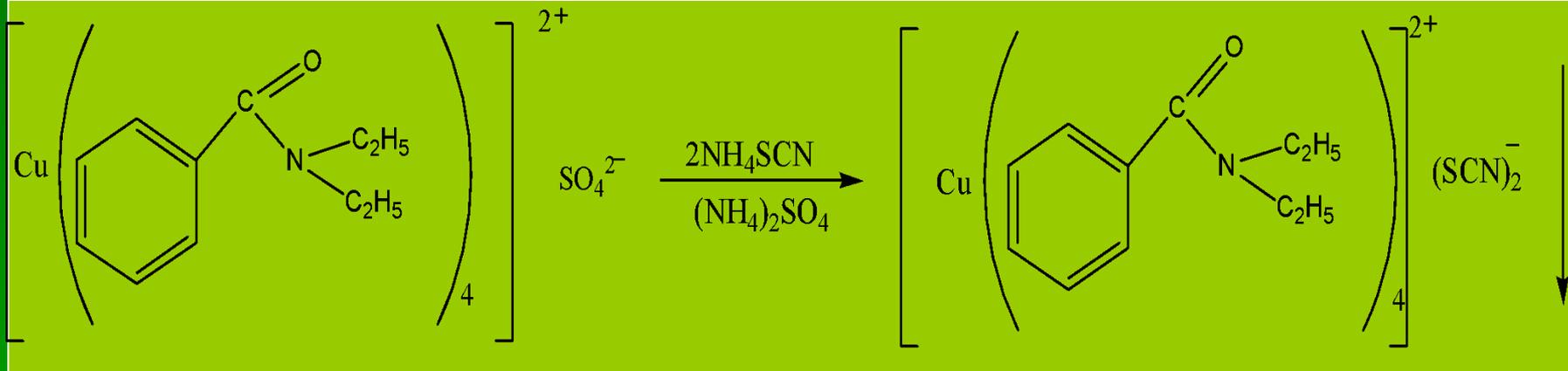


2. ГФ Х. Реакция с раствором купрум сульфату в присутствии аммоний тиоцианата

К 5 мл 10 % р-ра препарата прибавляюи 5 мл *p-ра* CuSO_4 ; появляется *синее* окрашивание; после добавления 3 мл р-ра NH_4SCN образуется *ярко-зеленый осадок*.

Синее окрашивание имеет комплекс препарата с купрум сульфатом (типа аммиаката купрума)



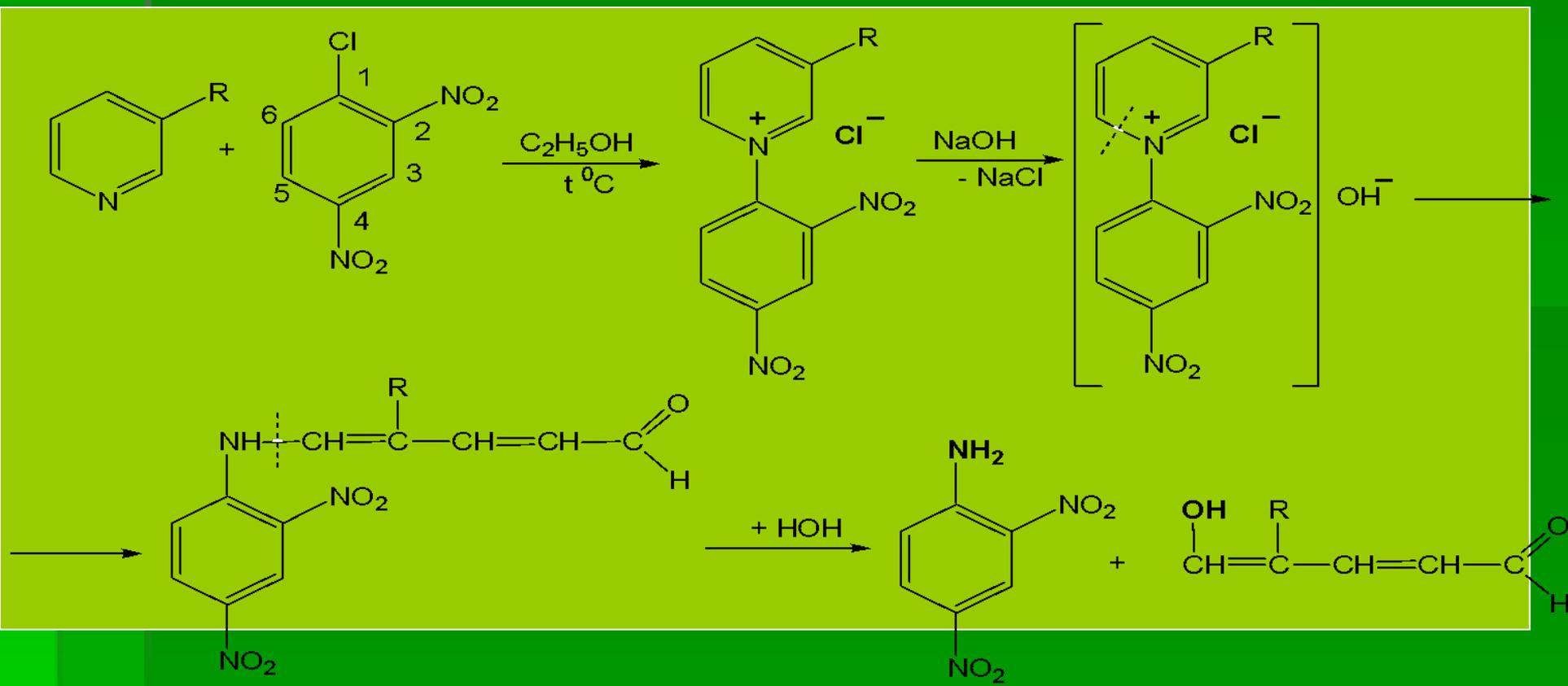


Ярко-зеленый осадок — это комплекс препарата с купрум тиоцианатом.

3. ГФ Х. Реакция с р-ром 2,4-динитрохлорбензола в этаноле (на пиридиновый цикл, реакция Цинке)

2–3 капли препарата и 0,05 г 2,4-динитрохлорбензола раствор. в 3 мл 95 % спирта и кипятят в течение 1 мин, р-р окрашивается в *желтый* цвет. После охлаждения и прибавления 1 капли р-ра NaOH появляется *фиолетовое окрашивание*, которое при дальнейшем добавлении нескольких капель р-ра щелочи постепенно переходит в *буро-красное*.

Это реакция адиптификации преводных пиридина, имеющая свободные C_2 и C_6 -положения относительно гетероатома Нитрогена. Сущность реакции состоит в том, что при действии 2,4-динитрохлорбензол в щелочн. среде происходит раскрытие пиридинового цикла с образованием полиметинового производного глутаконового альдегида, которое в результате гидролиза превращается на производное глутаконового альдегида, существующего в двух таутомерных формах.

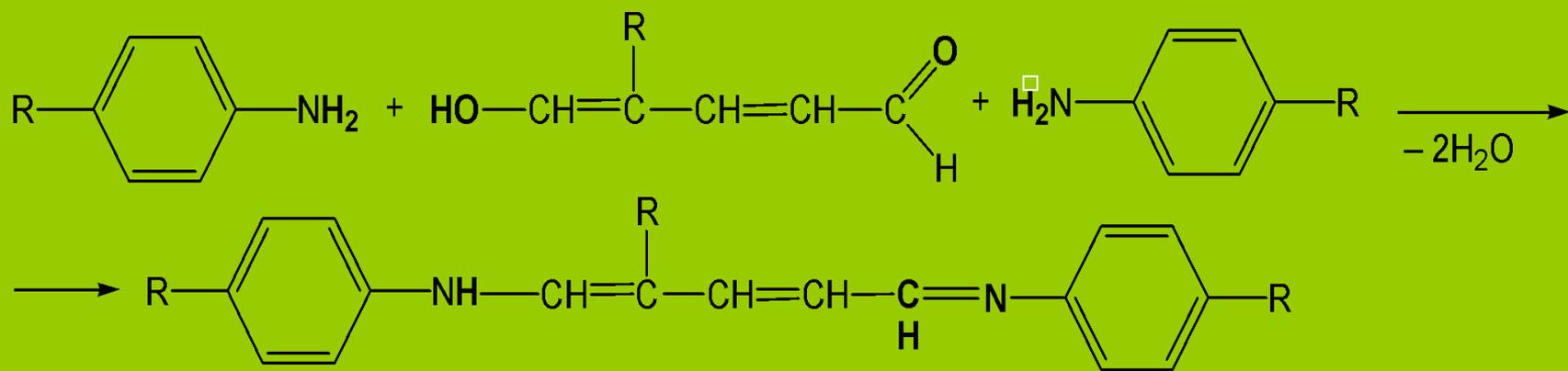
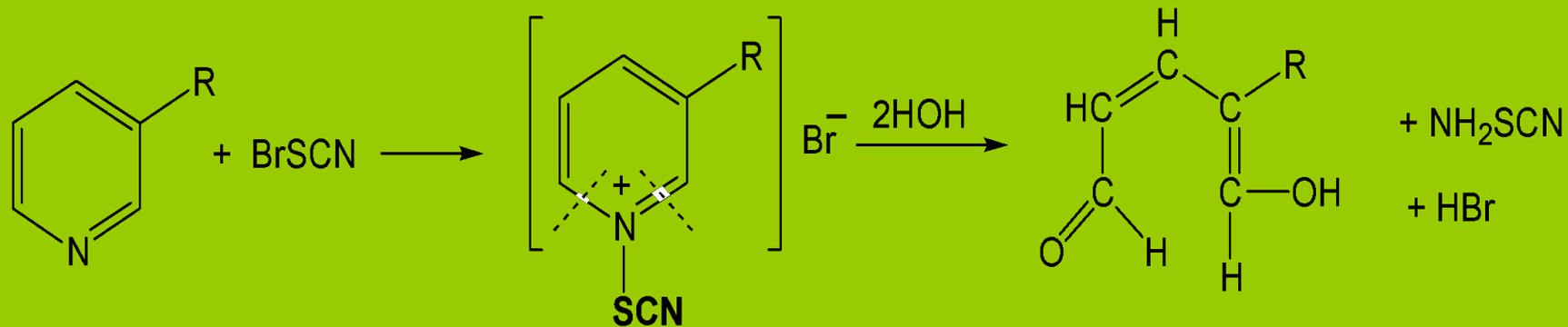


4. Реакция с бромоданом (роданбромидным реактивом)

Бром тиоцианат (*бромродан*) SCNBr получают при взаимодействии *брома* Br_2 с *аммоний тиоцианатом* NH_4SCN по схеме:



При взаимодействии производных *никотиновой кислоты* с *роданбромидом* образуется *соль пиридиниевого основания*, затем происходит *раскрытие пиридинового цикла* и конденсация образующегося *глутаконового альдегида* с *ароматическим амином* с образованием *шиффовых оснований*, окрашенных в *желтый, оранжевый* або *красный* цвет.



5. Реакция с общеалкалоидными осадительными реактивами (характерна для всех нитрогенсодержащих органических оснований)

С растворами *сулемы* HgCl_2 , *реактивом Драгендорфа* $\text{K}[\text{BiI}_4]$, *реактивом Бушарда* або *Вагнера* KI_3 , *реактивом Майера* $\text{K}_2[\text{HgI}_4]$, *таннином*, растворами *фосфорно-молибденовой*, *силиций-вольфрамовой* кислот и др. образуются *нерастворимые в воде комплексные соединения*.

6. Определение температуры застывания: t°
заст. = 20–25 °C.

7. Определение плотности: $\rho^{20} = 1,0699–1,0684$.

8. Определение показателя преломления $n^{20} = 1,524–1,526$.

Испытания на чистоту

1. Прозрачность и цветность раствора. Водный р-р препарата должен быть *прозрачным*; окрашивание р-ра не должно быть более *интенсивным*, чем окрашивание соответствующего эталона.

2. Щелочность или кислотность. К 2 мл того же р-ра прибавляют 3 мл *воды* и 3 капли *р-ра фенолфталеина*. Окрашивание р-ра должно измениться от добавления не более 0,1 мл 0,1 М *р-ра* HCl или NaOH.

3. Восстанавливающие вещества. К 5 мл того же р-ра прибавляют 0,05 мл 0,02 М *р-ра* KMnO_4 . Окрашивание р-ра должно *оставаться розовым* не менее 2 минут.

4. Органические примеси. К 1 г препарату добавляют 6 мл *воды* и 3 мл *разб. HCl*, р-р нагревают на кипящем водяном нагревателе 1 час. После охлаждения добавляют 5 мл *р-ра* NaOH и сравнивают окрашивание с эталоном, состоящим из 3 мл 5 % *р-ра* FeCl_3 в 0,5 М *р-ре* HCl и 12 мл *воды*. Окрашивание испыт. р-ра не должно быть более интенсивным, чем окрашивание эталона.

5. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1 %.

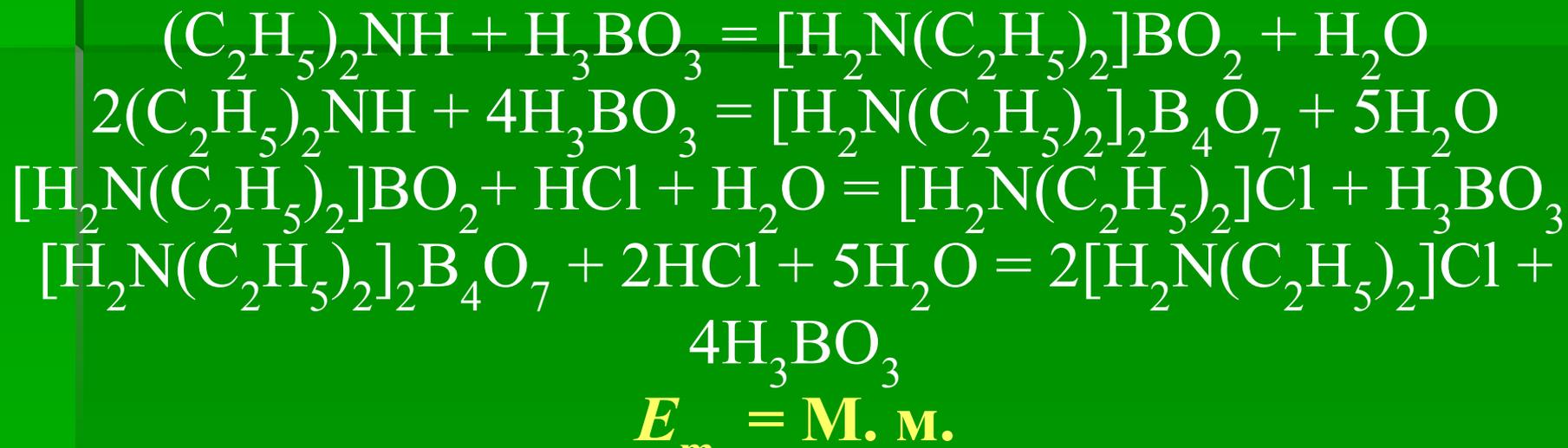
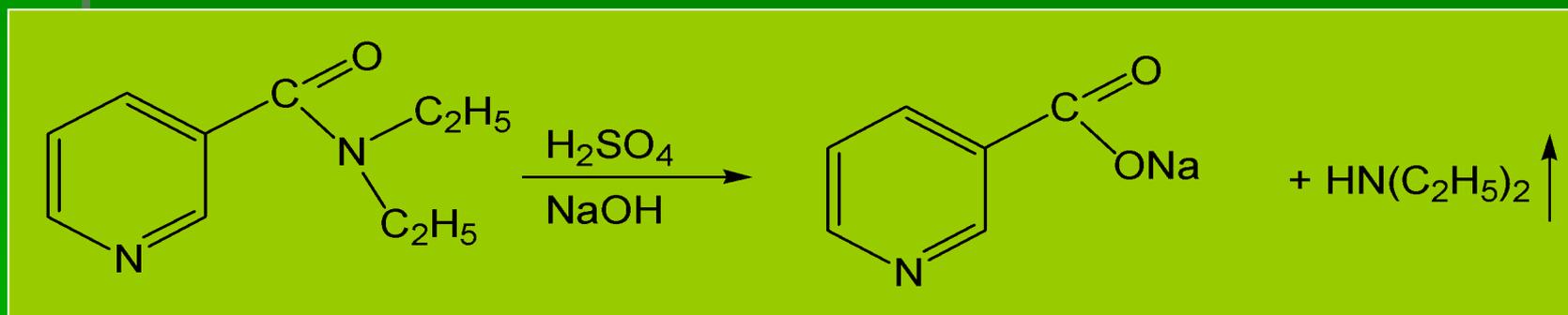
Количественное определение

1. ГФ Х. Модифицированный метод Кьельдаля (после кислотного гидролиза)

Около **0,3 г** (точная навеска) препарата вносят в колбу с длинным горлом из термоустойчивого стекла, прибавляют **10 мл смеси одинаковых объемов конц. H_2SO_4 и воды** и кипятят с обратным холодильником в течении **2 часов**. Затем содержание колбы охлаждают, разводят *водой* и колбу присоединяют к прибору для отгонки *диэтиламина $\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (аммиака NH_3)*. Прибавляют **50 мл 20 % р-ра NaOH** и собирают **200 мл отгона** в приемник, куда заблаговременно наливают **15 мл р-ра борной кислоты H_3BO_3** , прибавляют **5 капель смешанного индикатора**. Отгон титруют **0,1 М р-ром HCl**.

Параллельно проводят *контрольный опыт*.

Разница между объемом титранта HCl в основном и контрольном опыте, умноженная на 0,0014, соответствует массе Нитрогена во взятой навеске.



Хранение. Список сильнодействующих веществ. В

плотно закупор. контейнере, в защищ. от света месте.

Применение. Стимулятор ЦНС, аналептик

Примен. в виде **кордиамина** – **25 % р-ра диэтиламида никотиновой к-ты** – при острых и хронических нарушениях кровообращения, при снижении сосудистого тонуса и ослаблении дыхания в инфекционных больных и в период выздоровления, при остром коллапсе и асфиксии, при шоковом состоянии во время хирургических вмешательств и др. Вводят *подкожно, в/м* или *в/в* по **1 мл 25 % р-ра 1–2 раза в день**. При отравлении барбитуратами, морфином, СО или барбитуратами вводят **2–3 мл р-ра**.

Принимают *внутрь перед едой* по **15–40 капель 2–3 раза в день**. Не применяют при склонности к судорожным реакциям

Кордиамин Cordiaminum

Раствор диэтиламида никотиновой кислоты 25 %

Состав:

Диэтиламида никотиновой кислоты — 250 г

Воды для инъекций — до 1 л

Р-р разливают в ампулы нейтр. стекла по 1 и 2 мл и стерилизуют *текущим паром* при 100 °С в течение 30 хв.

Свойства. Бесцветная или слегка желтов. жидкость со своеобразным запахом. Смешив. с водой и спиртом во всех соотношениях.

Идентификация (см. диэтиламид никотиновой кислоты).

Испытания на чистоту

1. Кислотность. К 2 мл препарата прибавляют 2 мл *воды* и 3 капли *р-ра фенолфталеина*; р-р должен оставаться *бесцветным*. *Розовое* окрашивание должно появиться от добавления *не более 0,1 мл 0,1 М р-ра NaOH*.

быть более интенсивным, чем окрашивание определенного эталона.

Количественное определение

1. ГФ Х. Рефрактометрия

На призму рефрактометра наносят несколько капель *воды* и по шкале находят *показатель преломления*. Вытирают призму насухо, наносят на нее несколько капель испытуемого р-ра (кордиамина) и находят *показатель преломления испыт. р-ра* (определяют **3–4 раза**, набирая каждого раза новую порцию препарата; для расчетов берут среднее из всех значений).

Содержание диэтиламида никотиновой кислоты (X %) вычисляют из формулы:

$$n = n_0 + CF$$

Отсюда

$$C\% = \frac{n - n_0}{F}$$

де n – показатель преломления раствора препарата;

n_0 – показатель преломления воды;

F – рефрактометрический фактор (для кордиамина $F = 0,002$).

Пример расчетов концентрации диэтиламида
никотиновой кислоты в препарате корdiamине.

$$n_0 = 1,333; \quad n = 1,383$$

$$C\% = \frac{1,383 - 1,333}{0,002} = 25\%$$

Можно рассчитывать содержание действующего вещества
(г) в 1мл инъекционного раствора:

$$X, \text{г} = \frac{n - n_0}{F \cdot 100}$$

$$X, \text{г} = \frac{1,383 - 1,333}{0,002 \cdot 100} = 0,25\text{г}$$

Содержание $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ в 1 мл препарата должно быть
0,240–0,258 г.

Хранение. Список сильнодействующих веществ.

В плотно закупор. контейнере, в защищ. от света месті.

В. р. д. *внутрь и под кожу* 2 мл.

В. с. д. *внутрь и под кожу* 6 мл.

В. р. д. *под кожу и в вену при отравлениях наркотиками* 5 мл.

Применение. Стимулятор ЦНС, аналептик

Выпускают в *ампулах* по **1 мл** и **2 мл** для инъекций, в *шприц-тюбиках* по **1 мл**; во флаконах для приема *внутрь* (по **15–40 капель** **2–3** раза в день *перед едой*).

Подкожные и внутримышечные инъекции кордиамина **болезненны**, поэтому предварительно в место вводят инъекции **новокаина** (**1 мл 0,5–1 % раствора**).

Никодин

ГФ X

Nicodinum

Биламид

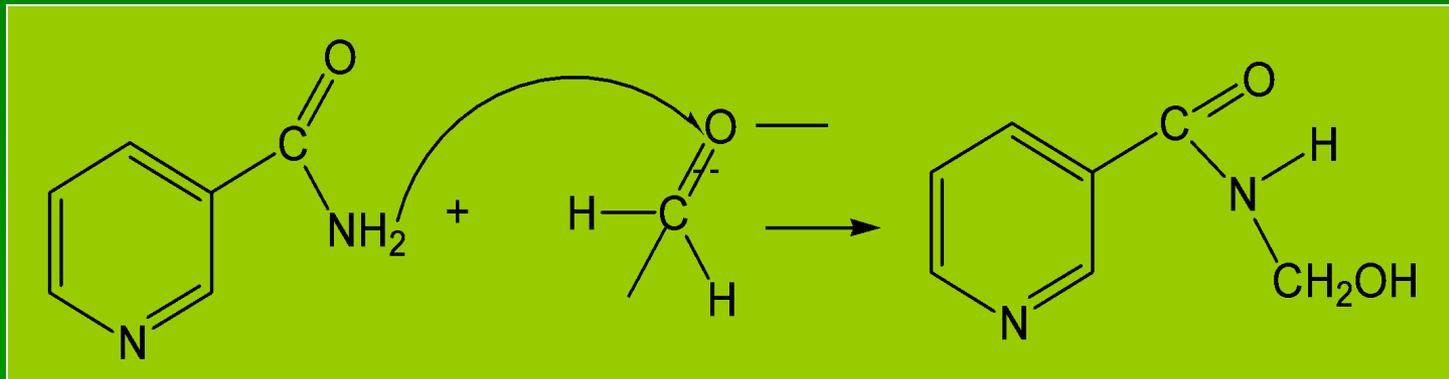
Холаамид



Химическое название: N-оксиметиламид пиридин-3-карбоновой кислоты или N-оксиметиламид никотиновой кислоты.

Получение

Конденсация амида никотиновой кислоты с формальдегидом:



Свойства

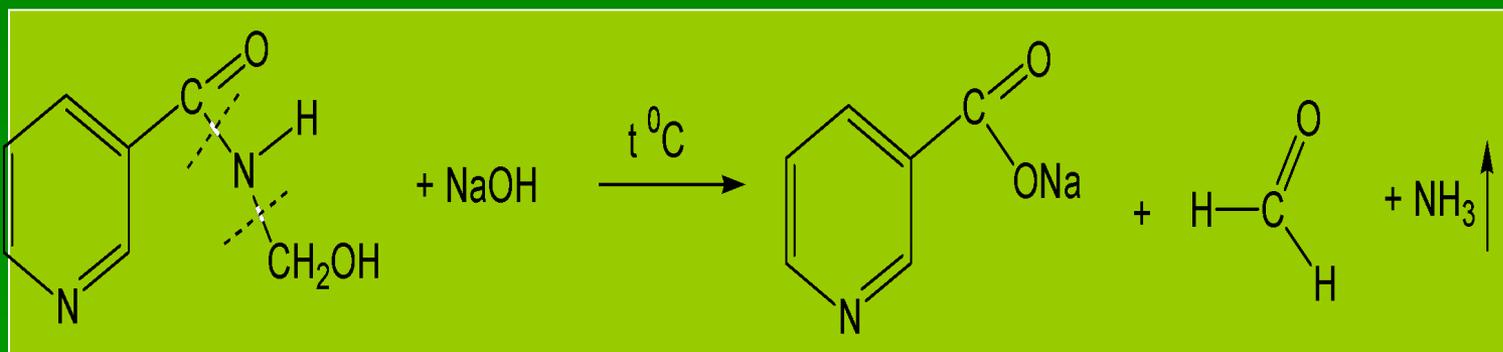
Описание. Белый мелкокристаллический порошок, без запаха. Температура плавл. **147–149 °С.**

Растворимость. Растворим в воде, трудно растворим в 95 % спирте, практически нерастворим в эфире.

Идентификация

1. ГФ Х. Щелочной гидролиз препарата

0,1 г препарату нагревают до кипения с 5 мл *p*-ра NaOH; выделяется *аммиак* NH₃, который выявляют по *запаху* и *посинению* влажной красной лакмусовой бумаги.



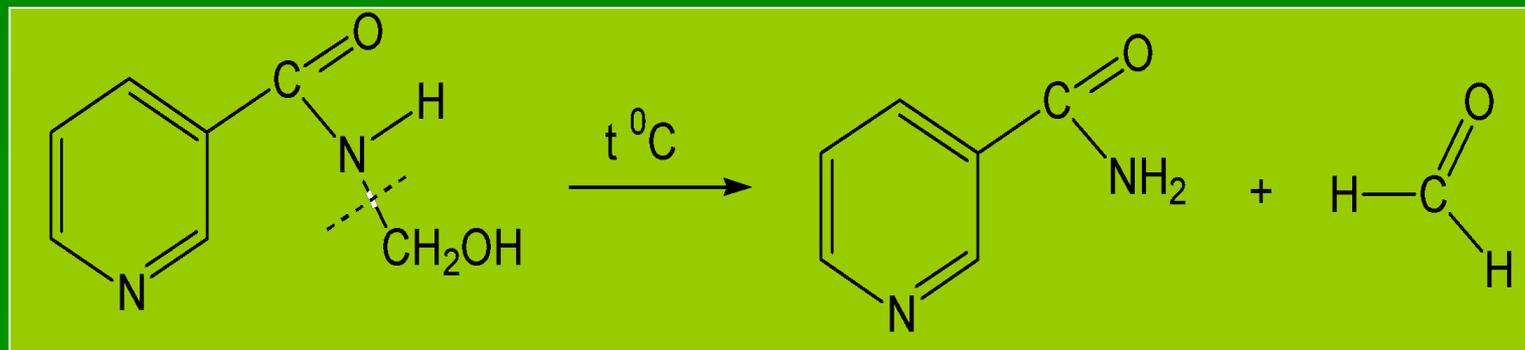
2. ГФ Х. Реакция с *p*-ром 2,4-динитрохлорбензола

в этаноле (на пиридиновый цикл, реакция Цинке) появляется *оранжево-красное* окрашивание (см. диэтиламид никотиновой кислоты).

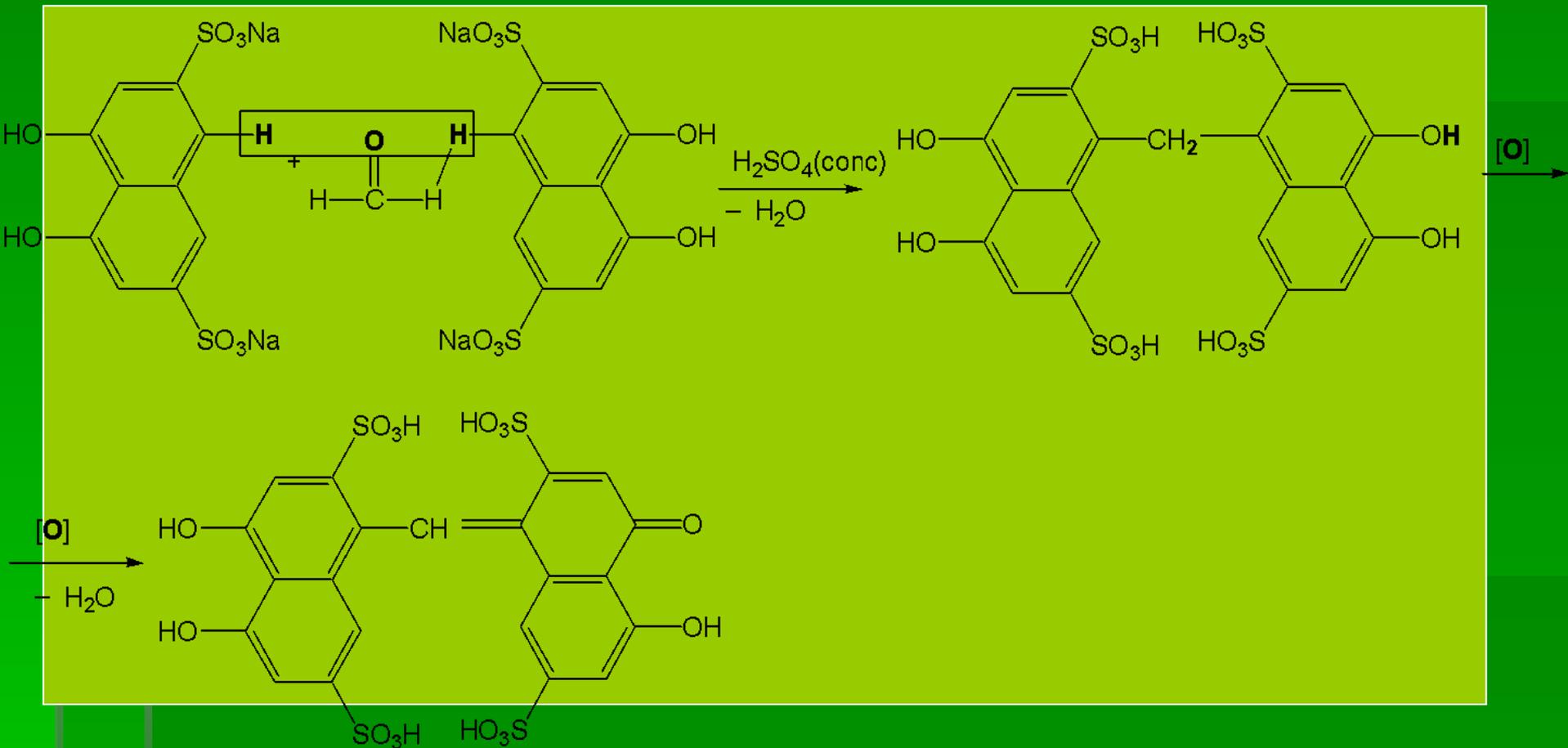
3. Разложение препарата с дальнейшим выявлением формальдегида с динатриевой солью хромотроповой к-ты

К 5 мл 2 % *p*-ра динатриевой соли хромотроповой к-ты прибавляют 5 мл конц. H_2SO_4 и к разогревшейся смеси прибавляют 1–2 мг препарата; появляется красно-фиолетовое окрашивание (за счет образования ауринового красителя).

Схема разложения препарата с образованием формальдегида:



Реакция выявления *формальдегида* HCHO с динатриевой солью хромотроповой кислоты:



4. Определение температуры плавления. От 147 до 149 °С.

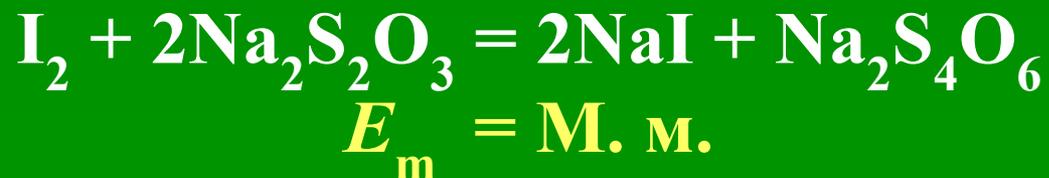
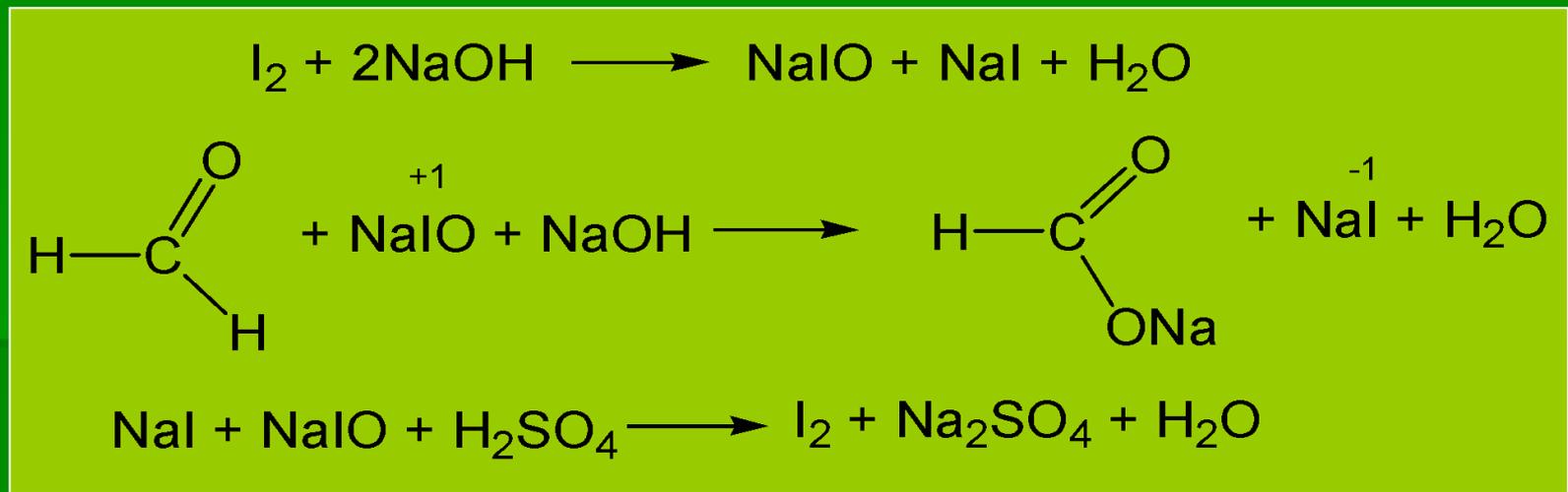
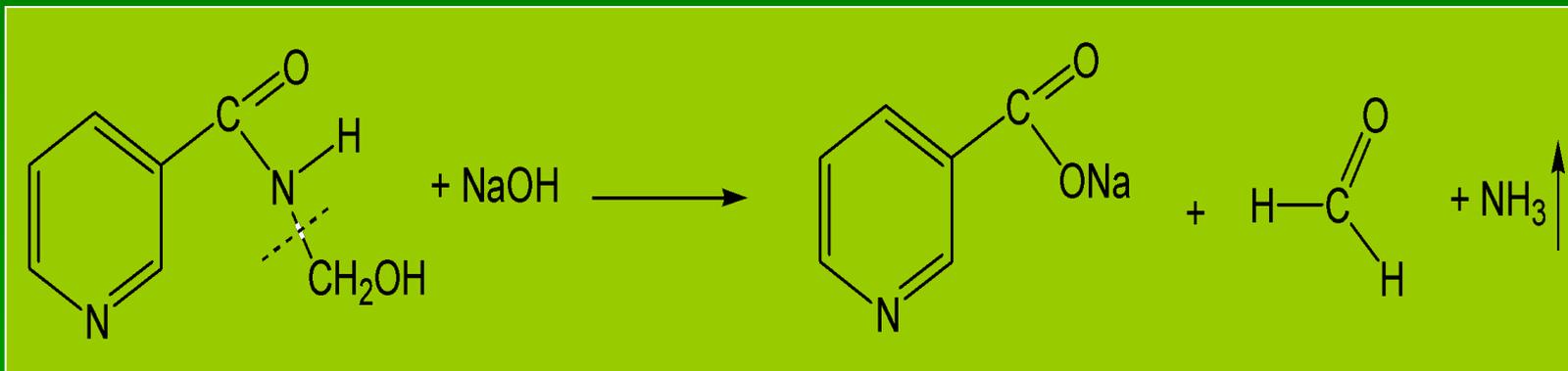
Испытания на чистоту

- 1. Прозрачность и цветность раствора.** 4 % раствор препарата должен быть *прозрачным и бесцветным*.
- 2. Кислотность.** 0,4 г препарата растворяют в 10 мл *свежепрокипяченной и охлажденной воды*, прибавляют 3 **капли** *p-ра метилового красного*; появляющееся *розовое* окрашивание должно перейти в *желтое* от прибавления *не более 0,8 мл 0,05 М p-ра NaOH*.
- 3. Общие примеси хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов, Арсена** – в пределах эталонов.
- 4. Сульфатная зола** из 0,5 г препарата не должна превышать **0,1 %**.

Количественное определение

1. ГФ Х. Йодометрия, обратное титрование, после щелочного гидролиза

Около **0,1 г** (точная навеска) препарата раствор. в **20 мл воды** в колбе емкостью **500 мл** с притертой пробкой, смоченной раствором KI. К р-ру прибавляют **20 мл (избыток) 0,05 М р-ра йода I_2** , **7 мл 30 % р-ра NaOH** и оставляют в темном месте на **20 мин.** Содержание колбы разводят **100 мл воды**, прибавляют **50 мл разб. HCl**, охлаждают до комнатной температуры и выделившийся **йод I_2** титруют **0,1 М р-ром $Na_2S_2O_3$** в присутствии **крахмала** (прибавляют под конец титрования и титруют до **зисчезновения синего окрашивания**).



Хранение. В плотно закупор. контейнере, в защищ. от света и влаги месте, при темп. не выше 20 °С.

Применение. Желчегонное, дезинфицирующее средство

Никодин является производным амида никотиновой к-ты и НСНО. Проявляет *желчегонное действие* и одновременно имеет *бактериостатические* и *бактерицидные* св-ва, которые связаны с отщеплением в организме молекулы **НСНО**, а остаток *никотинамида* проявляет св-ва *витамина РР* и действует положительно на функцию печени. Примен. при холецистите, гепатохолециститах, инфекциях мочевых путей, при сочетании заболеваний желчевыводящих путей с гастритами и колитом. Можно принимать одновременно с антибиотиками, спазмолитиками и анальгетиками. Принимают *внутри* по 0,5–1,0 г 3–4 раза в день *до еды*, запивая полстаканом воды.

Форма выпуска: *таблетки* по 0,5 г.

Противотуберкулезные лекарственные средства из группы пиридин-4-карбоновой (изоникотиновой) кислоты

Изоникотиновая кислота (пиридин-4-карбоновая кислота) лежит в основе химиотерапевтических средств *противотуберкулезного действия*, синтез которых начался в СССР в **50-х годах XX ст.** Среди них: **изониазид, фтивазид, флуренизид** и др.

Большую работу из создания этих препаратов провели сотрудники ВНИИХФИ (г. Москва) под руководством проф. **Р. Щукиной**, а флуренизид синтезован и внедрен проф. **Петрух Л. И.** во Львовском национальном медицинском университете.

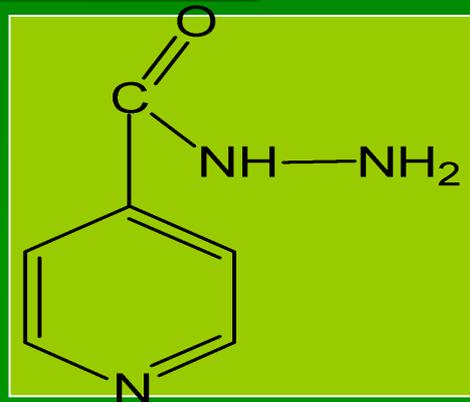
Химиотерапевтические средства противотуберкулезного действия появились значительно позже, чем сульфаниламиды и др. Это связано с особенностями протекания туберкулеза и его возбудителя. В результате жизнедеятельности туберкулезной палочки и при ее распаде в организме человека накапливаются вещества, под влиянием которых развиваются характерные для туберкулеза тканевые реакции: образование гигантских клеток, узлов, утолщений. Поэтому для действия на туберкулезный процесс необходимо было создать такие средства, которые бы не только тормозили развитие туберкулезной палочки, но и парализовали токсическое действие продуктов ее распада и стимулировали защитные силы организма.

Первыми препаратами в этой области были тиосемикарбазоны

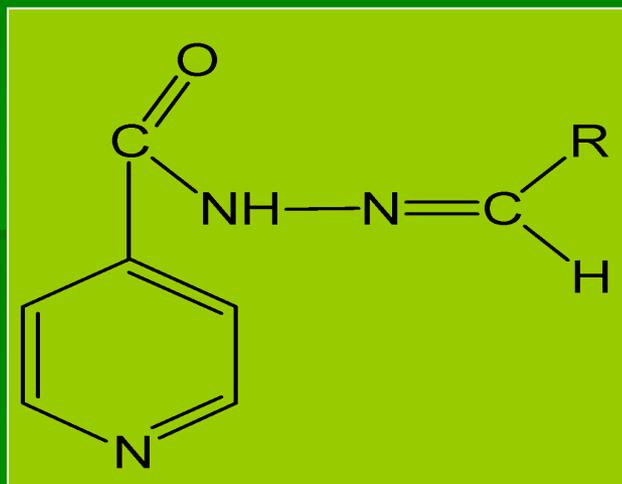


(в частности, тибон), однако они трудно переносятся организмом, и это значительно ограничивало их применение.

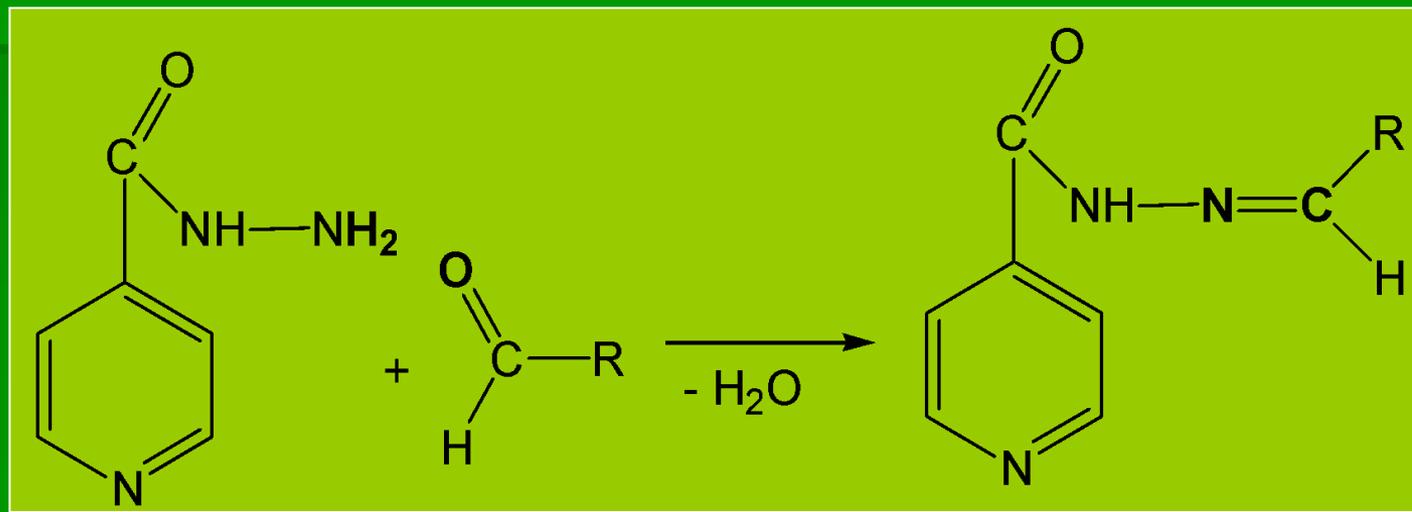
Со временем высокая физиологическая активность была обнаружена у производных изоникотиновой кислоты. К таким производным принадлежит гидразид изоникотиновой кислоты, однако он в малых дозах мало активный, а у больших – токсичен.



Гидразоны изоникотиновой кислоты:



Гидразоны – продукты взаимодействия *гидразида* изоникотиновой кислоты с альдегидами:



Они не имеют свободных гидразиновых групп ($\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ - гидразин), поэтому менее токсичны, проявляют высокую терапевтическую активность против туберкулезной палочки, хорошо переносятся организмом.

Рассмотрим три препарата с этой группы: изоониазид, фтивазид и флуренизид.

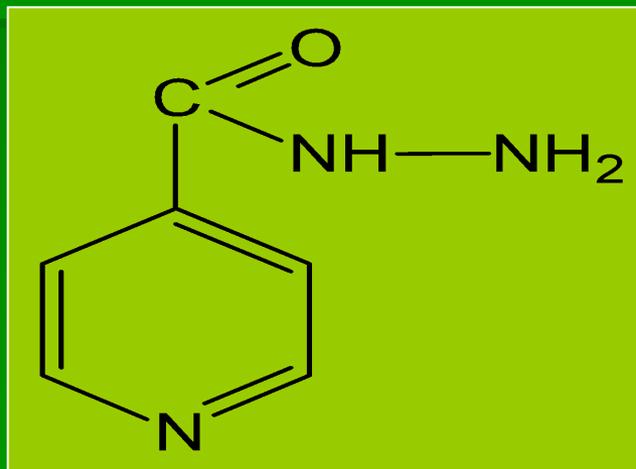
Изониазид

ГФ X, Черных

Isoniazidum

Tubazidum

Тубазид



Химическое название: гидразид пиридин-4-карбоновой кислоты, гидразид изоникотиновой кислоты, изоникотиногидразид.

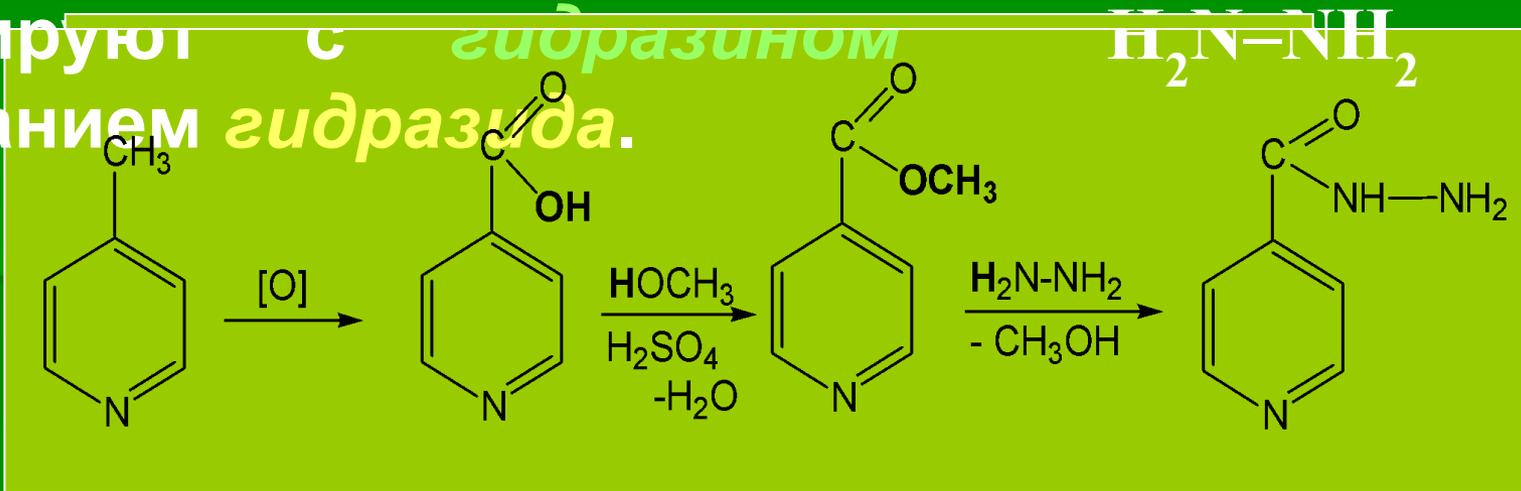
Получение

метилового

эстера

ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕГО КОНДЕНСАЦИЯ С ГИДРАЗИНОМ

Исходным веществом для синтеза является изоникотиновая кислота (получают окислением пиколиновой фракции каменноугольной смолы), с которой получают **метиловый эстер** (в уч. Черныха – этиловый эстер), а затем его конденсируют с **гидразином** с образованием **гидразида**.



4-метилпиридин
(γ -пиколин)

пиридин-4-карбоновая
кислота

метиловый эстер
изоникотиновой к-ты

Свойства

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Темп. плавления **170–174°C**.

Растворимость. Легко растворим в *воде*, растворим в *95 % спирте*, очень мало растворим в *хлороформе*, практически нераств. в *эфире*. **pH водного р-ра от 5,5 до 6,5.**

Химические свойства

Изониазид - *амфотерное* соединение. *Основные свойства* связаны с наличием в молекуле *пиридинового* атома N и *аминогруппы* в остатке *гидразина* $-\text{HN}-\text{NH}_2$; *кислотные* – с наличием *амидной группы* $-\text{CO}-\text{NH}-$. За счет остатка гидразина $-\text{HN}-\text{NH}_2$ изониазид проявляет *восстановительные свойства*. На этих свойствах изониазида основаны реакции его идентификации и количественного определения

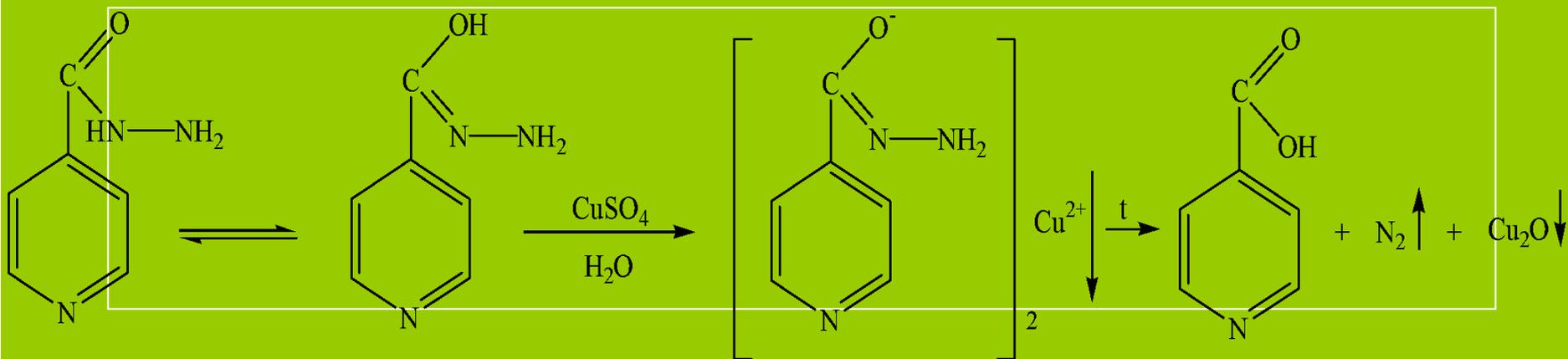
Идентификация

1. ГФ Х. Реакция с раствором купрум(II) сульфата

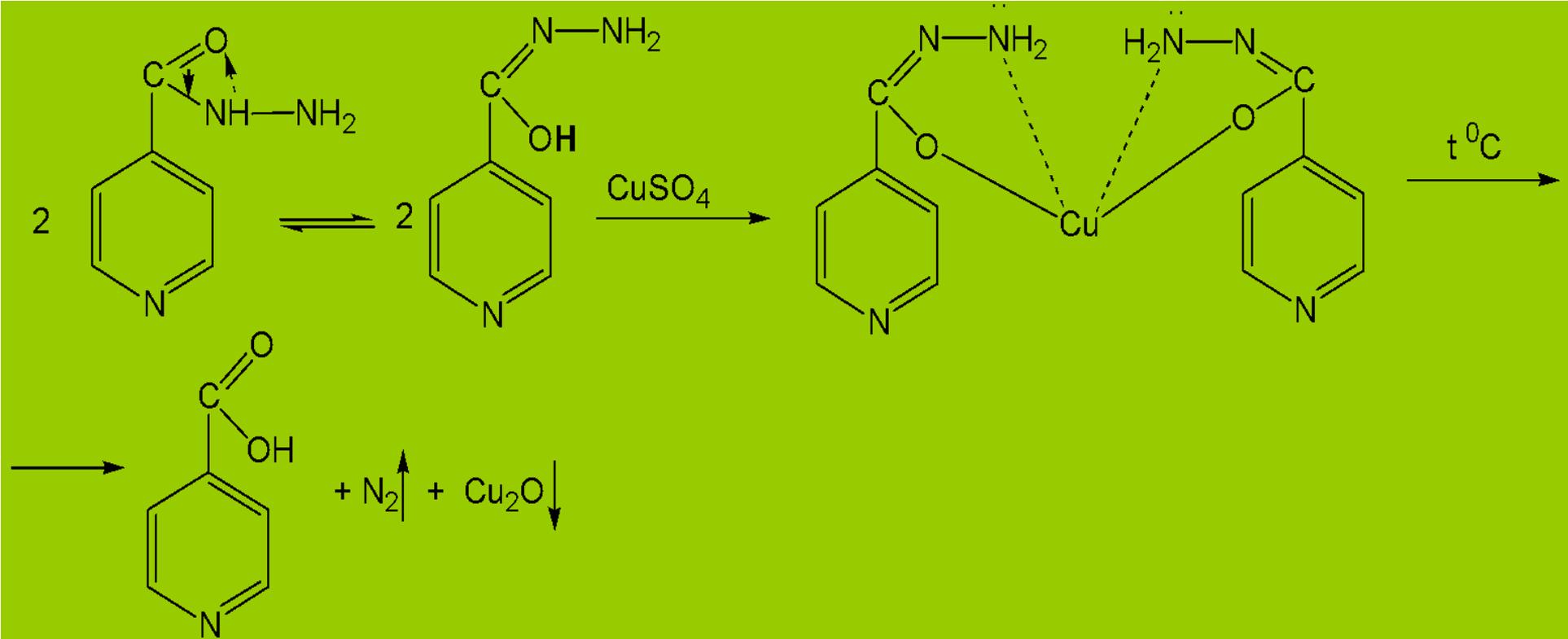
0,1 г препарата растворяют в 5 мл *воды* и прибавляют 4–5 капель *p-ра* CuSO_4 ; обр. *голубой осадок*; при встряхивании р-р окрашивается в *голубой цвет*. При нагревании р-р и осадок приобретают *светло-зеленое*, а затем *желто-зеленое* окрашивание и выделяются *пузырьки газа*.

Происходящие здесь процессы можно представить такими реакциями.

1. **Образование голубого осадка соли Cu^{2+} с имидольной формой изониазида с дальнейшим окислением остатка гидразида до свободного азота N_2 и восстановлением Cu^{2+} до Cu^+ (осадок $\text{Cu}_2\text{O}\downarrow$).**



2. Образование комплексной соли Cu^{2+} с двумя молекулами изониазида (в имидольной форме) голубого цвета с дальнейшим окислением остатка гидразида до свободного азота N_2 и восстановлением Cu^{2+} до Cu^+ (осадок Cu_2O)



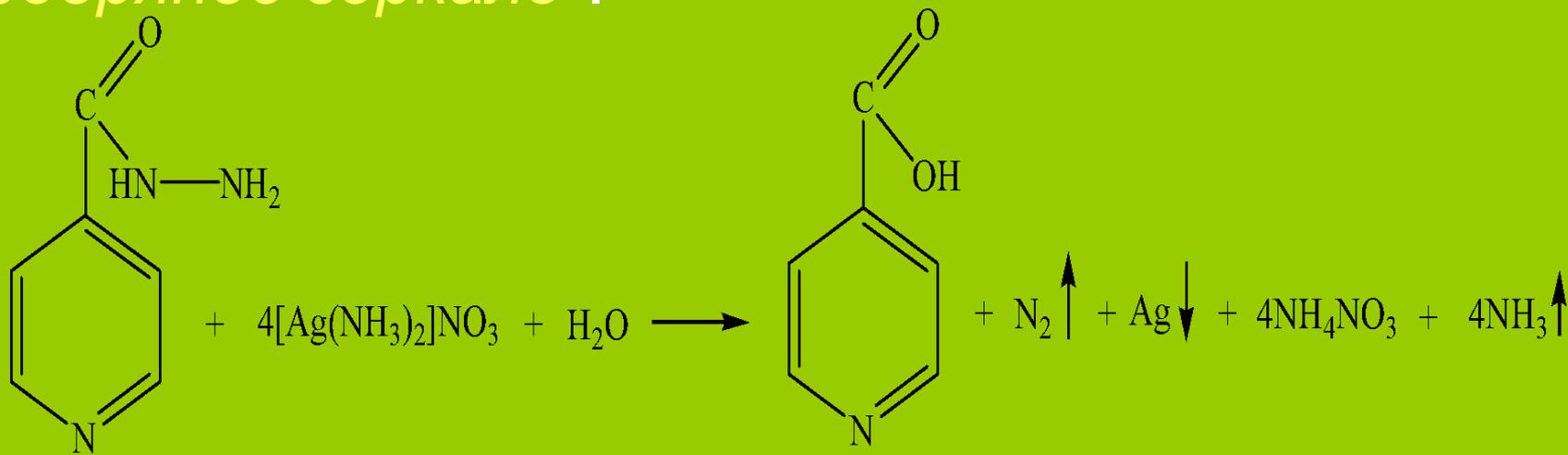
ГФ Х. Реакция с 2,4-динитрохлорбензолом в этаноле (на пиридиновый цикл, реакция Цинке).

К нескольким кристаллам препарата прибавляют 0,05 г 2,4-динитрохлорбензола, 3 мл 95 % спирта и кипятят 1–1,5 мин. После охлаждения прибавляют 2 капли *p-ра* NaOH; появляется красно-бурое окрашив., которое переходит в красно-коричневое.

Сущность процесса состоит в том, что атом Хлора Cl молекулы 2,4-динитрохлорбензола атакует атом N в пиридиновом цикле, присоединяется остаток динитробензола с образованием соли пиридиния. При прибавлении щелочи происходит раскрытие пиридинового цикла с образованием производного глутаконового альдегида, окрашенного в бурый или красный цвет:

3. ГФ. Х. Г реакция серебряного зеркала (восстановительные свойства остатка гидразина)

0,01 г препарату растворяют в 2 мл *воды* и прибавляют 1 мл *аммиачного р-ра* AgNO_3 (реактива Толленса); появляется *желтоватый* осадок, который при нагревании на водяном нагревателе *темнеет* и на стенках пробирки образуется “*серебряное зеркало*”.



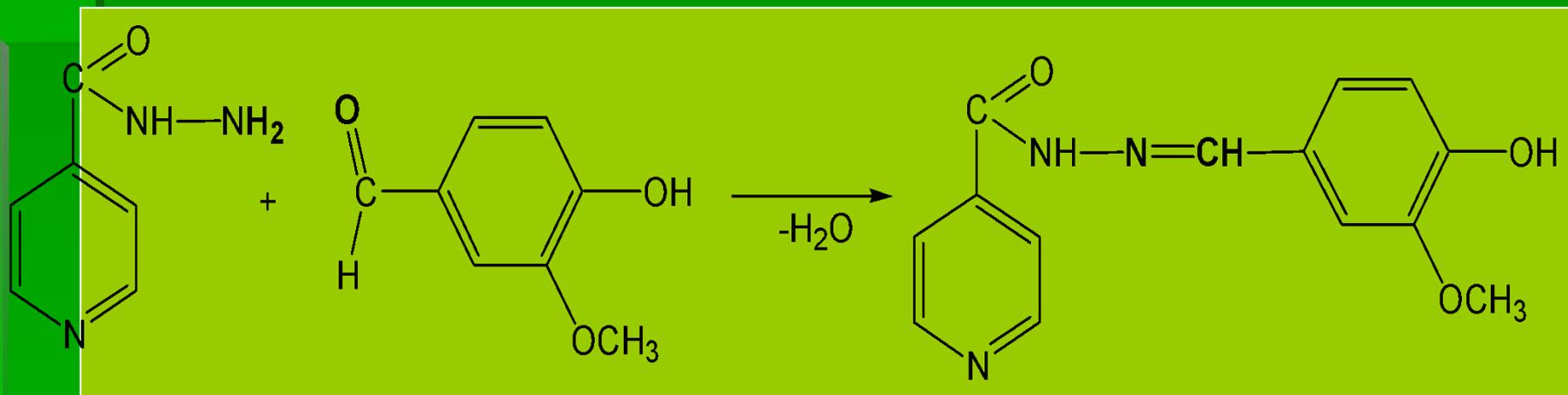
4. ГФ Х, Черных. Определение температуры плавления. От 170 до 174 °С.

5. Черных. ИК-спектроскопия

ИК-спектр поглощения субстанции должен соответствовать ИК-спектру *ФСО изониазида*.

6. Черных. Взаимодействие с раствором ванилина

К водному р-ру субстанции прибавляют р-р ванилина. Образующийся **желтый осадок** после перекристаллизации со спирта и высушивания должен иметь температуру плавления от **226 до 231 °С**.

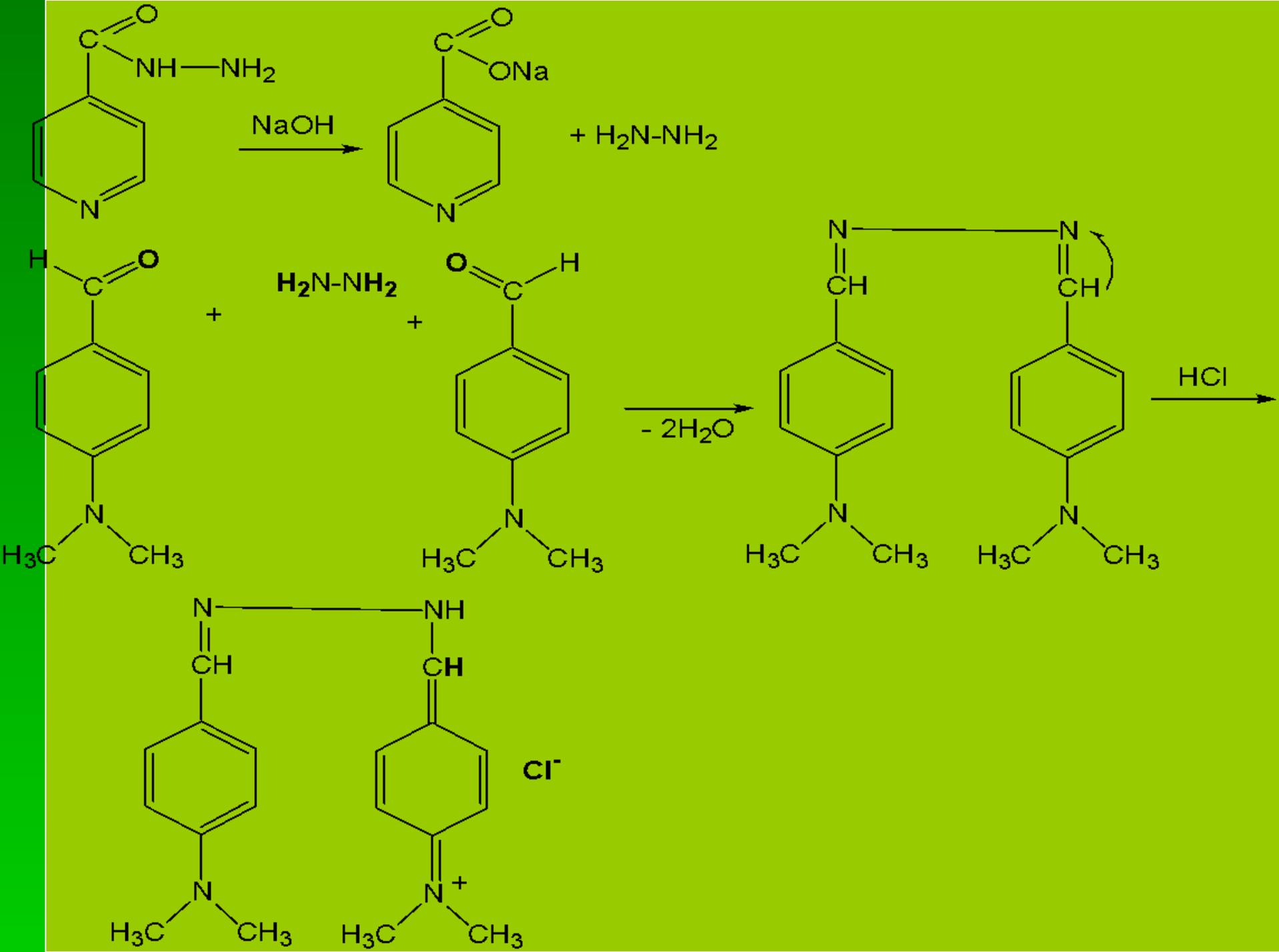


7. Піролиз препарату (нефармакопейная реакція)

При нагріванні ізоніазиду в сухій пробірці з безводним Na_2CO_3 виникає характерний неприємний запах піридину.

8. Реакція з *n*-диметиламінобензальдегідом після щелочного гідролізу (на гідразин, нефармакопейная реакція)

Сущність цієї реакції складає в тому, що *гідразин*, утворюючись при щелочному гідролізі ізоніазиду, вступає в реакцію з *n*-диметиламінобензальдегідом з утворенням продукту, який в присутстві HCl утворює сполучення хіноїдної структури **жовто-оранжевого** кольору.



9. Реакция со щелочным р-ром натрий нитропрусида $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ (нефармакопейная реакция); возникает интенсивное *оранжевое* окрашивание, которое переходит у *вишневое*, а затем – в *желтое* при подкислении HCl .

Испытания на чистоту

1. Прозрачность и цветность раствора. Р-р препарата в свежeproкипяченной и охлажденной воде *должен* быть *прозрачным* и *бесцветным*.

2. Щелочность или кислотность. Тот же р-р после прибавл. **5** капель р-ра фенолфталеина должен оставаться *бесцветным*. *Розовое* окрашивание должно появиться от добавл. *не более* **0,1** мл **0,1 М** р-ра NaOH .

3. Общие примеси. 4. Сульфатная зола.

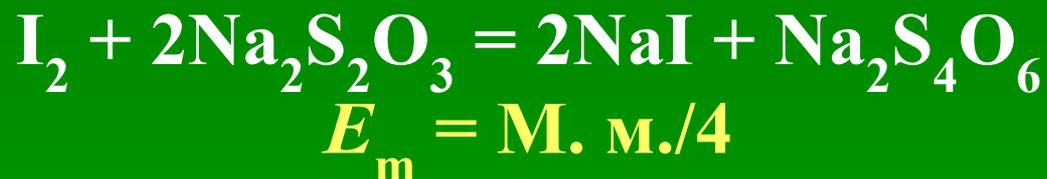
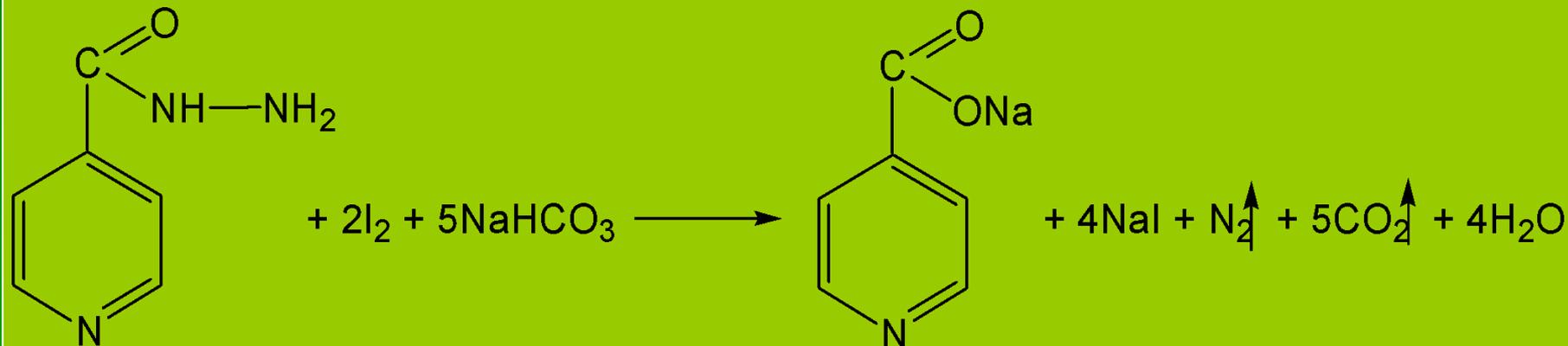
5. Потеря в массе при высушивании.

Количественное определение

1. ГФ Х. Йодометрия в присутствии натрий гидрогенкарбоната, обратное титрование

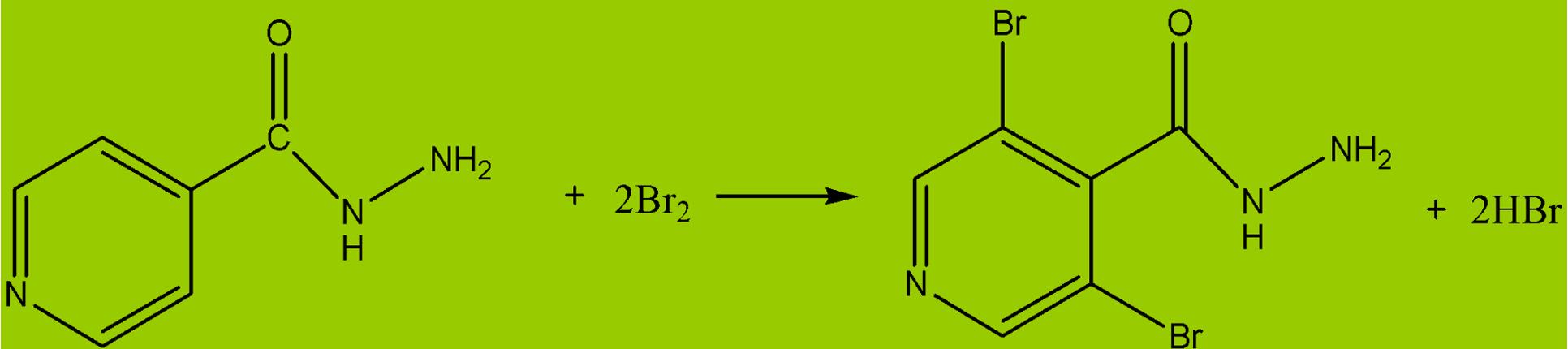
Точную навеску препарата вносят в коническую колбу емкостью **500** мл с притертой пробкой, растворяют в **100** мл *воды*, прибавляют **2** г NaHCO_3 , **50** мл (*избыток*) *0,05 моль/л раствора йода* I_2 и оставляют на **30** мин при **38–40 °С** в темном месте. Потом ставят на **10** мин в ледяной охладитель и прибавляют *небольшими порциями* **20** мл смеси *конц. HCl* и *воды* (**1:2**) (*при охлаждении р-ра*). Избыток йода I_2 титруют *0,1 М раствором* $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ в присутствии *крахмала* (до исчезновения синего окрашивания).

Параллельно проводят *контрольный опыт*.



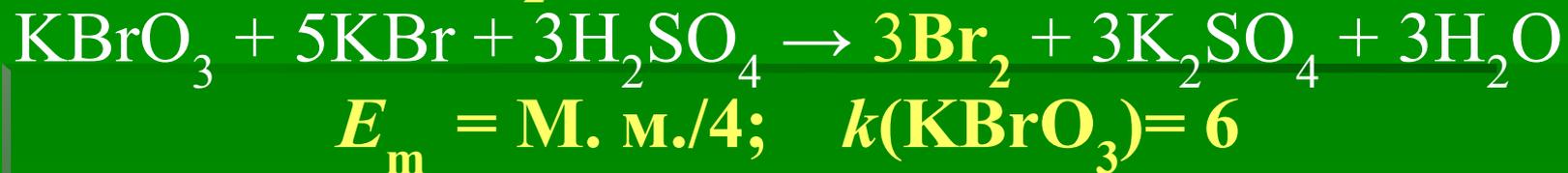
2. Черных. Броматометрия, прямое титрование

Определенный объем исследуемого раствора титруют 0,0167 М р-ром калий бромата KBrO_3 в присутствии KBr и раствора HCl (индикатор – метиловый красный) (до *обесцвечивания* раствора).



$$E_m = \text{M. m.}/4$$

В эквивалентной точке избыточная капля титранта KBrO_3 будет реагировать с образующимся KBr с выделением *брома* Br_2 , который обесцвечивает индикатор:



Хранение. Список сильнодействующих веществ. В плотно закупор. контейнере с темного стекла, в защищ. от света месте при комнатн. темп.; ампулы – **не выше $+10^\circ \text{C}$** .

В. р. д. внутрь 0,6 г.

В. с. д. внутрь 0,9 г.

Применение. Противотуберкулезное средство

Примен. для лечения всех форм туберкулеза у взрослых и детей; наиболее эффективен при свежих процессах, протекающих остро.

Назначают в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами, другими антибактериальными средствами, сульфаниламидами, антибиотиками.

Принимают изониазид *внутри* по 5–10 мг на 1 кг массы тела в сутки; вводят *в/в* и *в/кавернозно* 10 % р-р по 10–15 мг/кг массы; для ингаляций применяют 10 % р-р по 5–10 мг/кг в сутки.

Не применяют при эпилепсии, нарушениях функции печени и почек, атеросклерозе, перенесенном полиомиелите.

Формы выпуска: *таблетки* по 0,1; 0,2 или 0,3 г; *порошок*, 10 % р-р в ампулах по 5 мл, *сироп*.

Фармацевтический маркетинг: США (20), Испания (13), Италия (7), Германия (6), Россия (6), Украина (3).

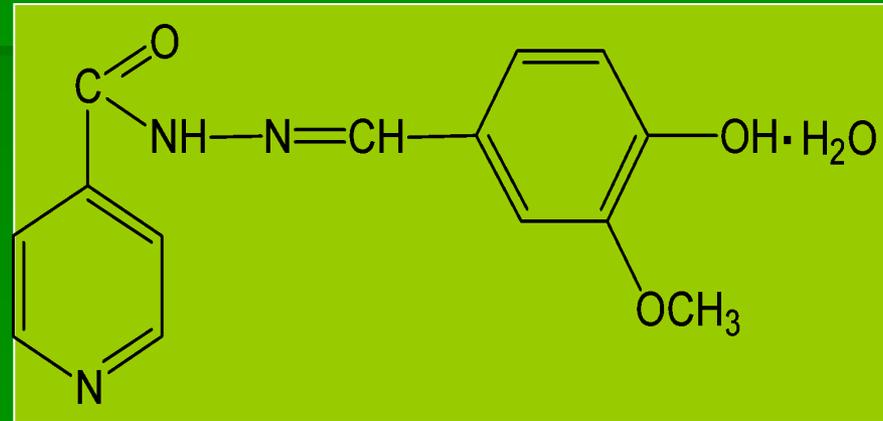
ФТИВАЗИД

ДФХ

Phthivazidum

Ftivazidum

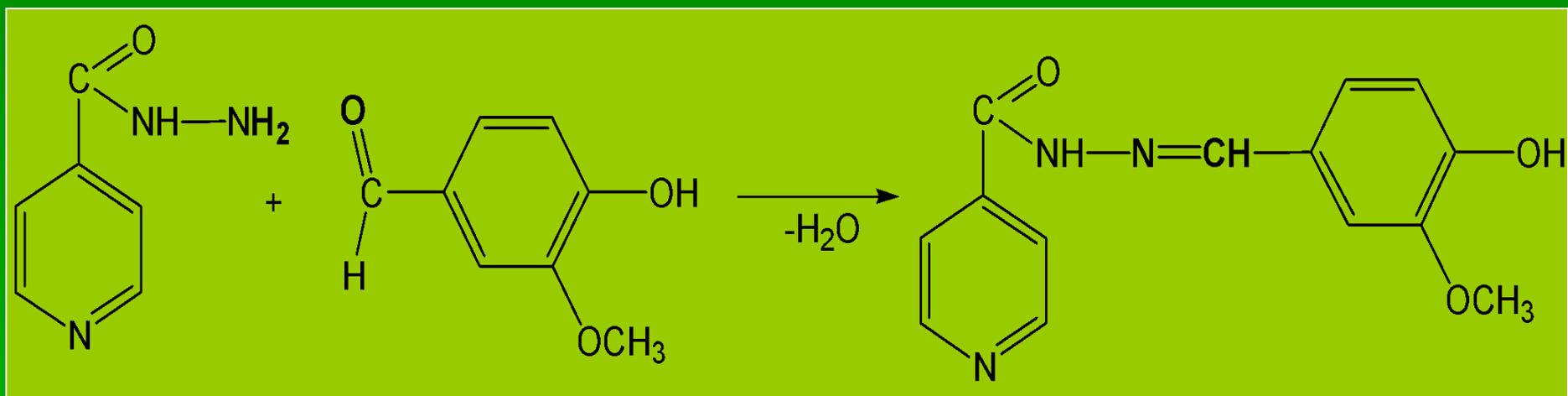
Vanicide



Химическое название: 3-метокси-4-оксипиридин-2-илметил-бензоилгидразид гидрат или 3-метокси-4-оксипиридин-2-илметил-бензоилгидразид изоникотиновой кислоты гидрат

Получение

Конденсация изониазида с ванилином (М. Щуркина, 1953 г.) по схеме:



Свойства

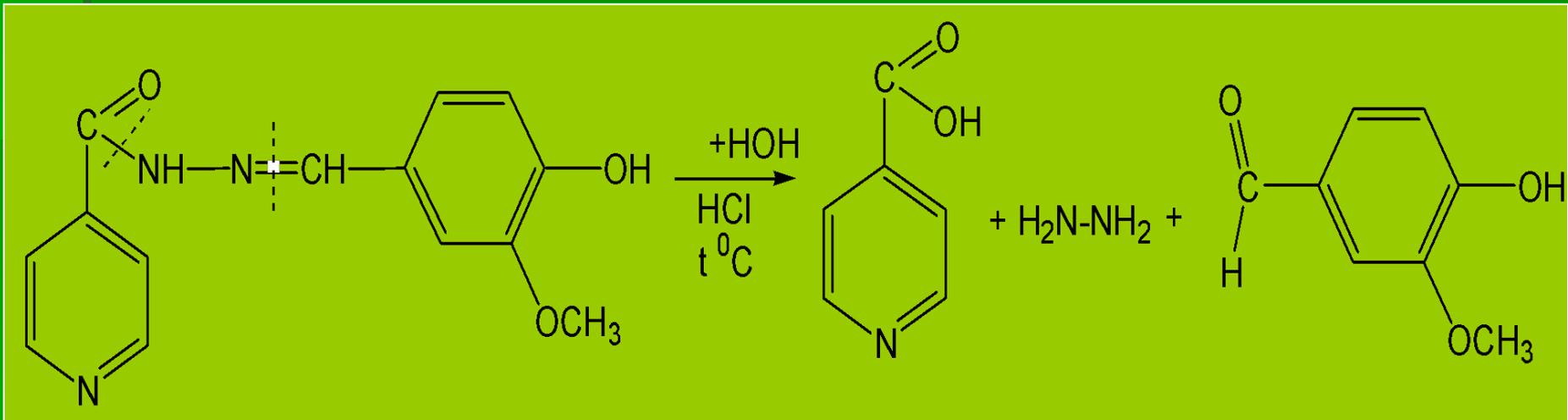
Описание. Светло-желтый или желтый мелкокристаллический порошок со слабым запахом ванилина, без вкуса.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 95 % спирте, легко растворим в ледяной CH_3COOH , неорганических к-тах и щелочах.

Идентификация

1. ГФ Х. Кислотный гидролиз препарата и выявление ванилина

0,05 г препарата нагревают с 10 мл *разб.* HCl; появляется сильный запах ванилина.

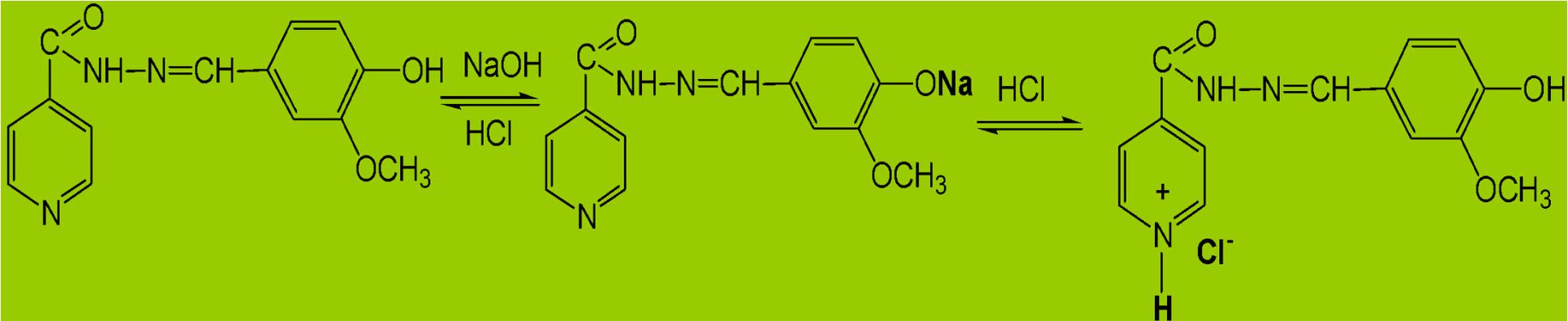


ГФ Х. Реакция с 2,4-динитрохлорбензолом в этаноле (на пиридиновый цикл, реакция Цинке).

К нескольким кристаллам препарата прибавляют 0,05 г *2,4-динитрохлорбензола*, 3 мл *95 % спирта* и кипятят 1–1,5 мин. После охлаждения прибавляют 2 капли *p-ра NaOH*; появляется **красно-бурое** окрашив., которое переходит в **красно-коричневое** (механизм – см. изониазид).

3. ГФ Х. Реакция спирт. p-ра препарата со щелочью; наблюд. *светло-желтое* окрашив. p-ра, которое переходит в *оранжево-желтое*. При дальнейшем прибавл. *разб. HCl* p-р приобретает *желтое* окрашивание, а потом при дальнейшем подкислении окрашив. в *оранжево-желтый* цвет.

Реакция подтверждает **амфотерные свойства** фтивазида.



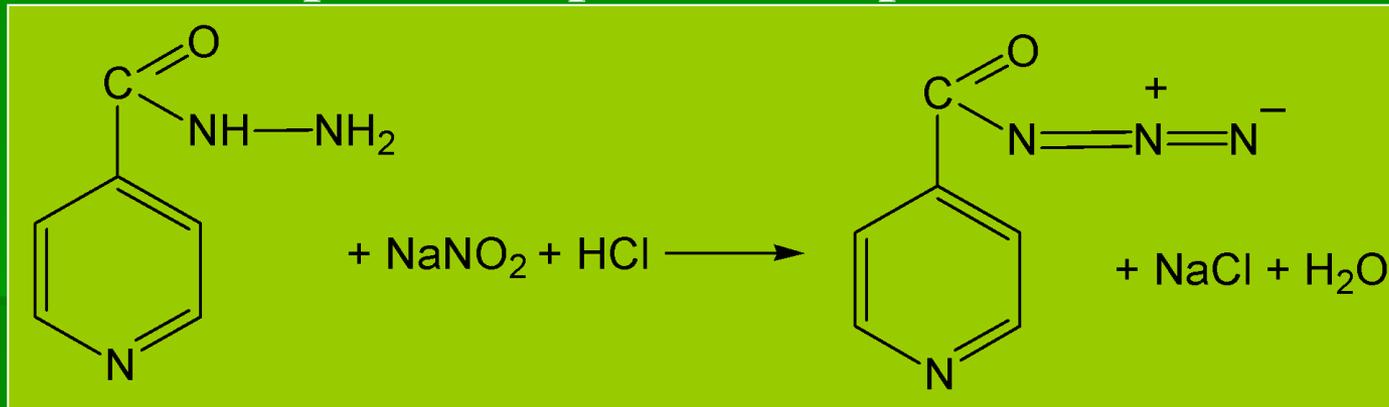
4. Взаимодействие с фосфорвольфрамовой и фосформolibденовой к-тами (реакция на ванилин)

Фосфорвольфрамовая и фосформolibденовая к-ты выделяют осадки комплексных солей. Растворение фосформolibдата фтивазида в щелочах приводит к появлению интенсивного *зеленого окрашивания*; нагревание его с *камфорой* и конц. H_2SO_4 — к появлению *фиолетового* окрашивания.

1. Гидразид изоникотиновой кислоты (изониазид, специфическая недопустимая примесь)

0,5 г препарату взбалтывают в 30 мл *ледяной воды* и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,5 мл *p-ра* HCl и 1 каплю 0,1 М *p-ра* NaNO₂. Проба, взятая через 3 мин, должна давать **синее пятно** на йодкрахмальной бумаге.

При наличии примеси происходит реакция:

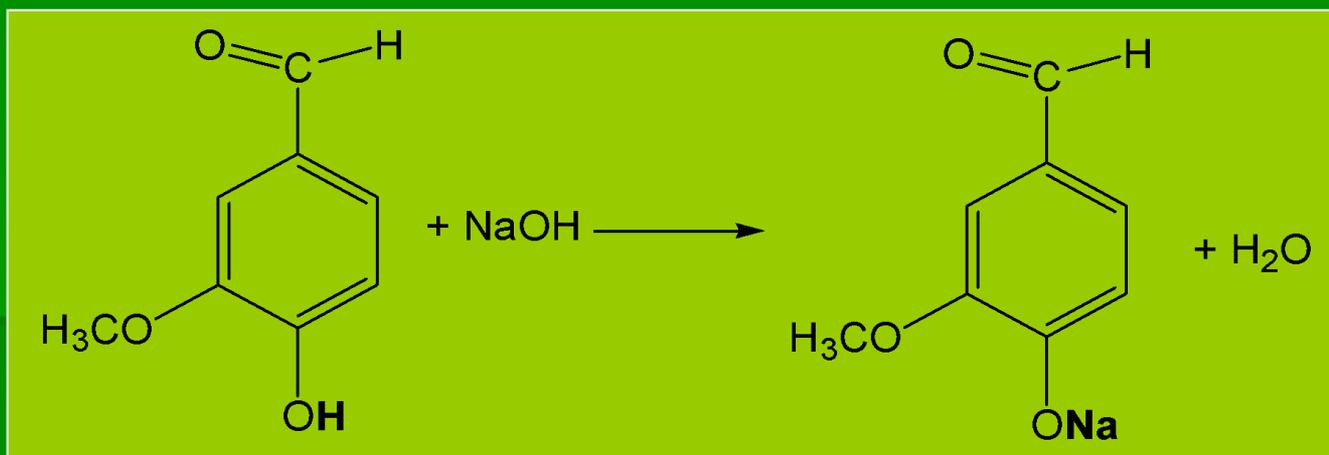


При отсутствии этой примеси наблюдается **синее пятно** на йодкрахмальной бумаге за счет образования *йода* I₂:



2. Ванилин (специфическая недопустимая примесь)

0,8 г препарата взбалтывают с 40 мл *воды* в течение 2 мин и фильтруют осадок, который не растворился. 12,5 мл фильтрата, разбавленного водой до 25 мл, от прибавления 2 капель 0,05 М *p-ра* NaOH в присутствии *фенолфталеина* должны окраситься в *розовый* цвет.



3. Общие примеси – в пределах эталонов.

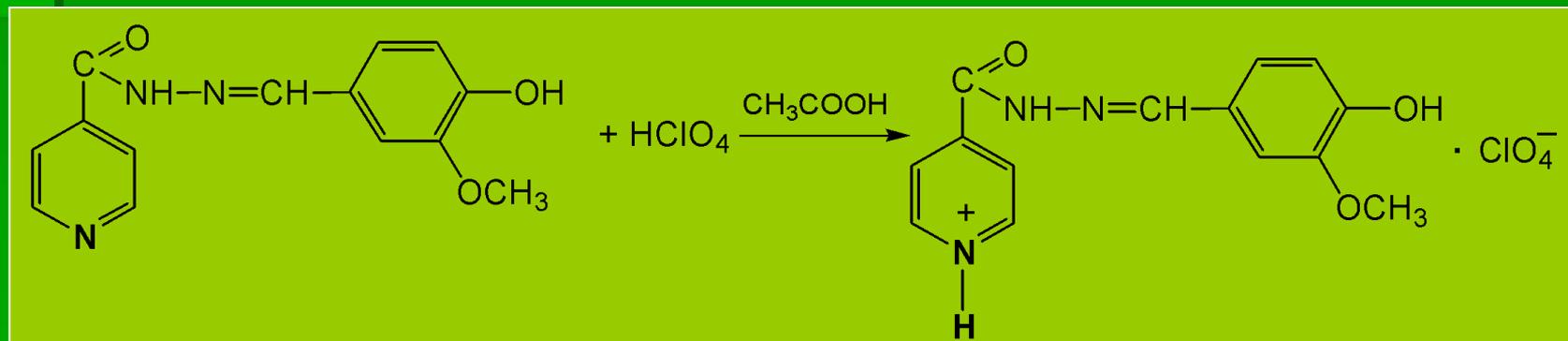
4. Сульфатная зола с 0,5 г препарата не должна превышать 0,1 %.

5. Потеря в массе при высушивании не должна превышать 7

Количественное определение

1. ГФ Х. Ацидиметрия, неводное титрование

Точную навеску препарата раствор. в 5 мл ледяной CH_3COOH , прибавляют 40 мл безводн. хлороформа CHCl_3 , 8 капель р-ра кристаллического фиолетового и титруют с микробюретки 0,1 М р-ром HClO_4 до изменения окрашивания от *красно-коричневого* до *серо-зеленого*. Параллельно проводят контрольный опыт (перехід окрашивания от *фиолетового* до *синего*).



$$E_m = M. m.$$

Хранение. Список сильнодействующих веществ. В плотно закупоренном контейнере.

В. р. д. внутрь 1,0 г ; В. с. д. внутрь 2,0 г.

Применение. Противотуберкулезное средство —

Фтивазид можно рассматривать как производное изониазида. Сравнительно с изониазидом легче переносим организмом, меньше всасывается с желудочно-кишечного тракта и создается меньшая концентрация в крови и его можно назначать при плохой переносимости изониазида.

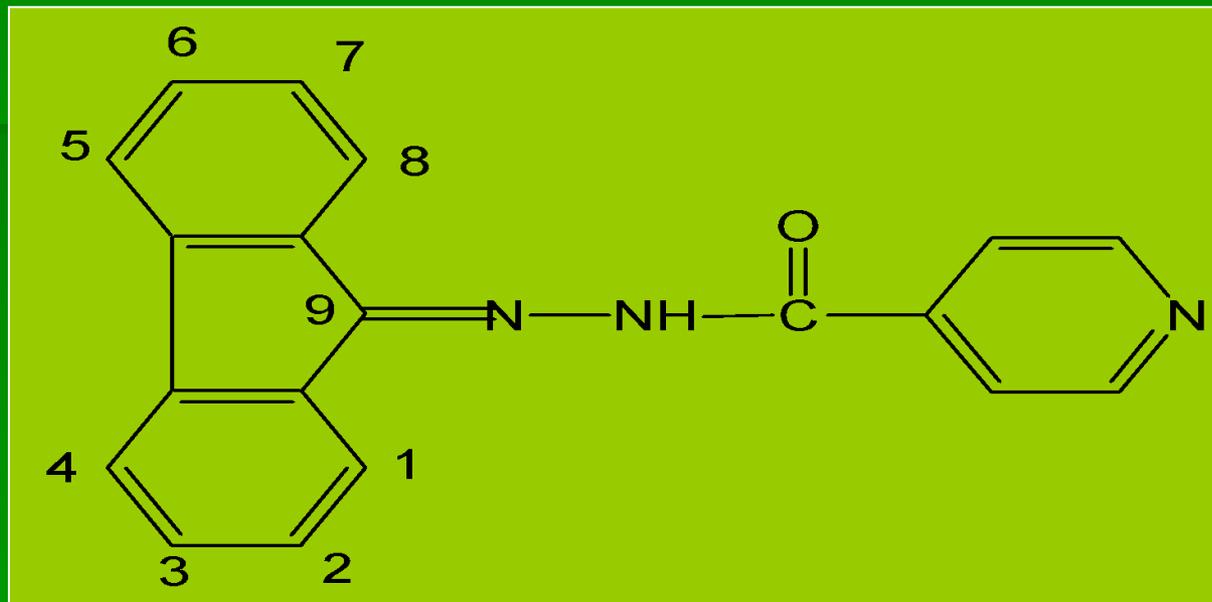
Принимают *внутри* по **0,5 г 2–3 раза** в день.

Не применяют при стенокардии, болезнях сердца с декомпенсацией, органических заболеваниях ЦНС, заболеваниях почек нетуберкулезного происхождения.

Формы выпуска: порошок, таблетки по **0,1; 0,3 и 0,5 г** (таблетки светло-желтого или желтого цвета, со слабым запахом ванилина).

Флуоренизид

Львов, нац. мед. ун-т, проф. Л.И. Петрух

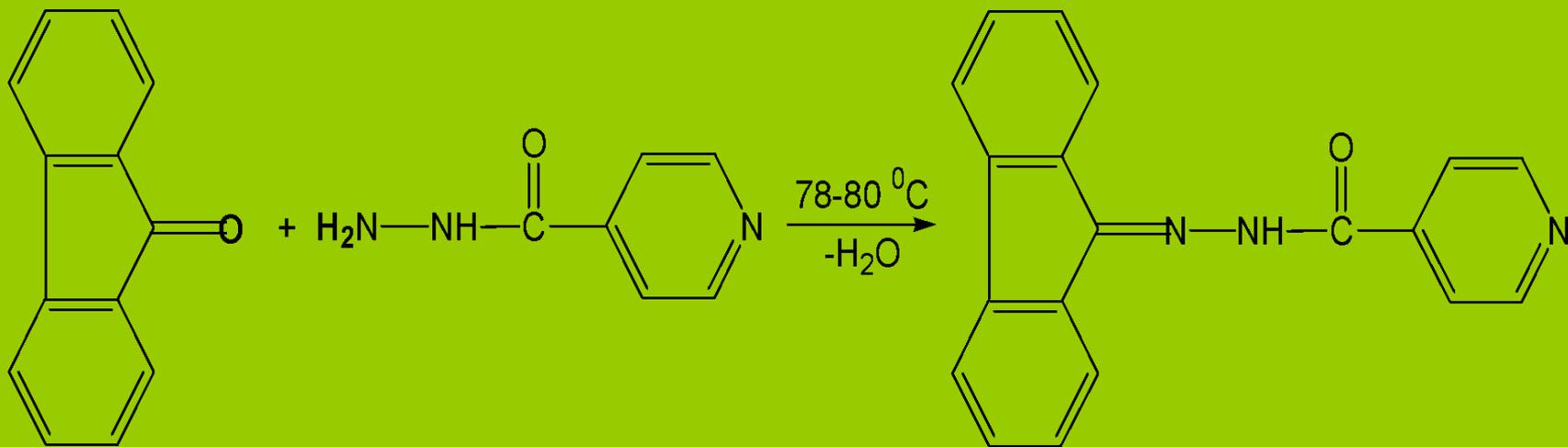


Химическое название: N-(9-флуоренилиден)-N'-изоникотиногидразид.

Получение

Конденсация 9-флуоренону с изониазидом

по схеме:



флуоренон

изониаид

флуренизид

Свойства

Описание. Мелкокристаллический порошок с кристаллами **игольчатой формы** или пластинки **желтого** или **зелено-желтого** цвета, без запаха.

Растворимость. Растворим в ацетатной кислоте, медленно растворяется в хлороформе, практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте.

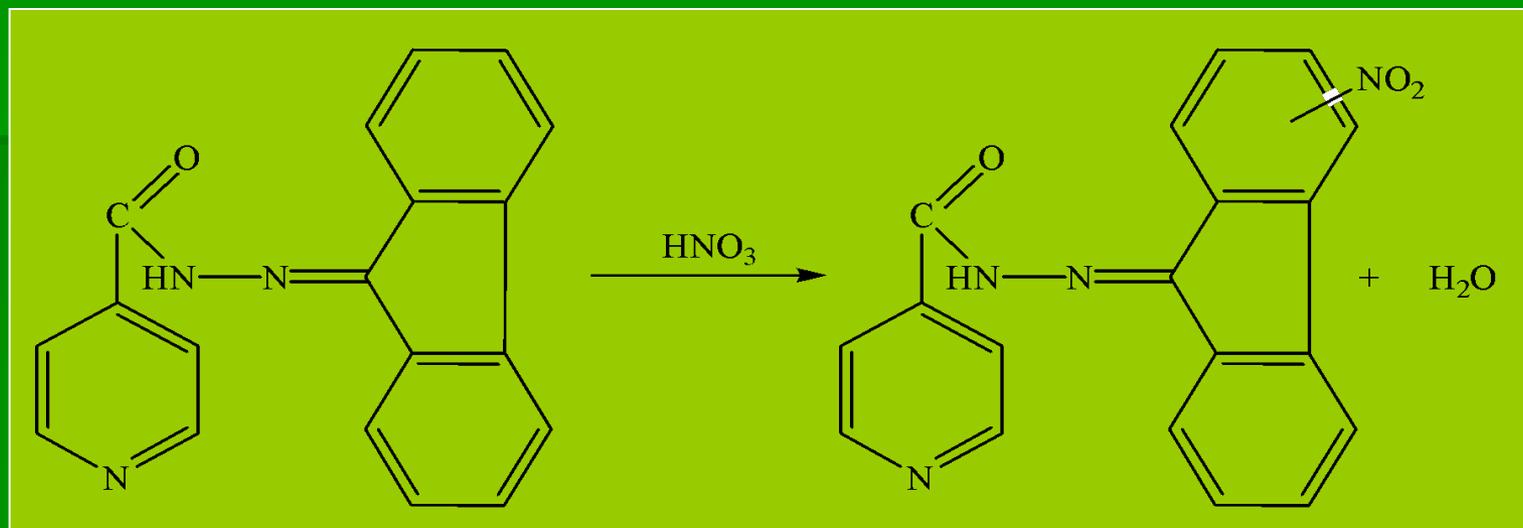
Идентификация

1. Реакция с концентрированной нитратной кислотой (на флуореновое кольцо)

К нескольким кристаллам (0,01 г) препарата *на часовом стекле* прибавляют несколько капель (0,03 мл) *конц.* HNO_3 ; появляется *оранжево-красное окрашивание*, которое исчезает при добавлении 0,04 мл *воды*.

В зависимости от условий, по данным литературы, могут образовываться различные нитропроизводные: 2-нитро- (наиболее легко), 2,7-динитро-, 2,3,7-тринитро-, 2,3,6,6-тетранитропроизводные флуоренов. Эти производные применяются в качестве сенсбилизаторов электрофотографических слоев.

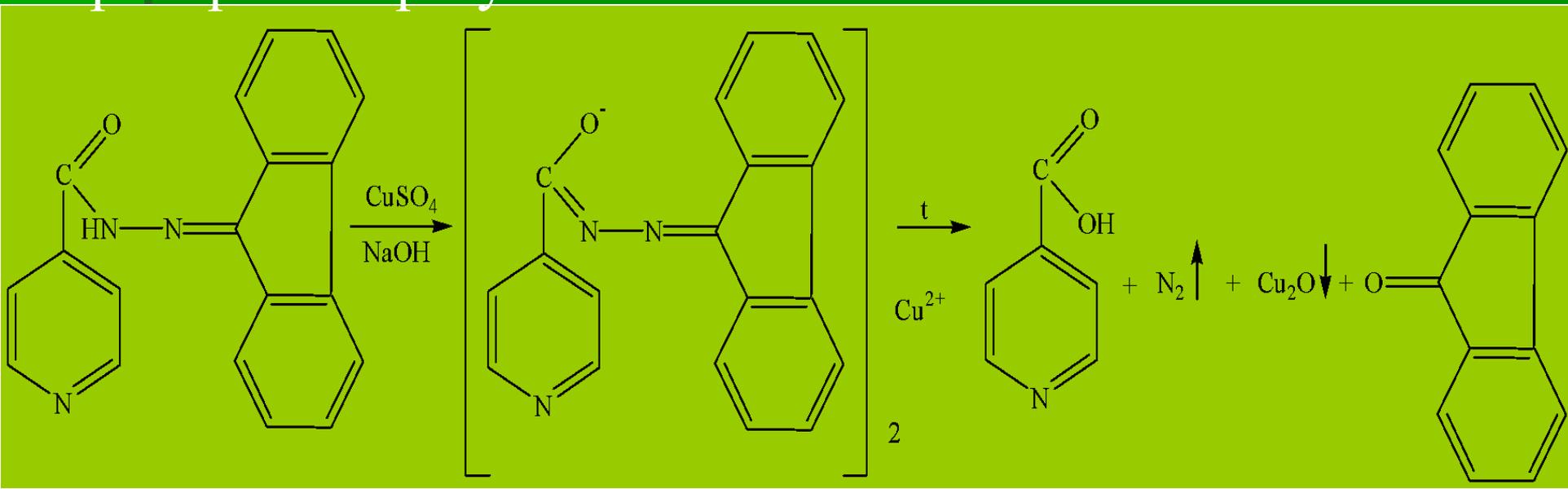
В общем механизм реакции можно представить таким уравнением:

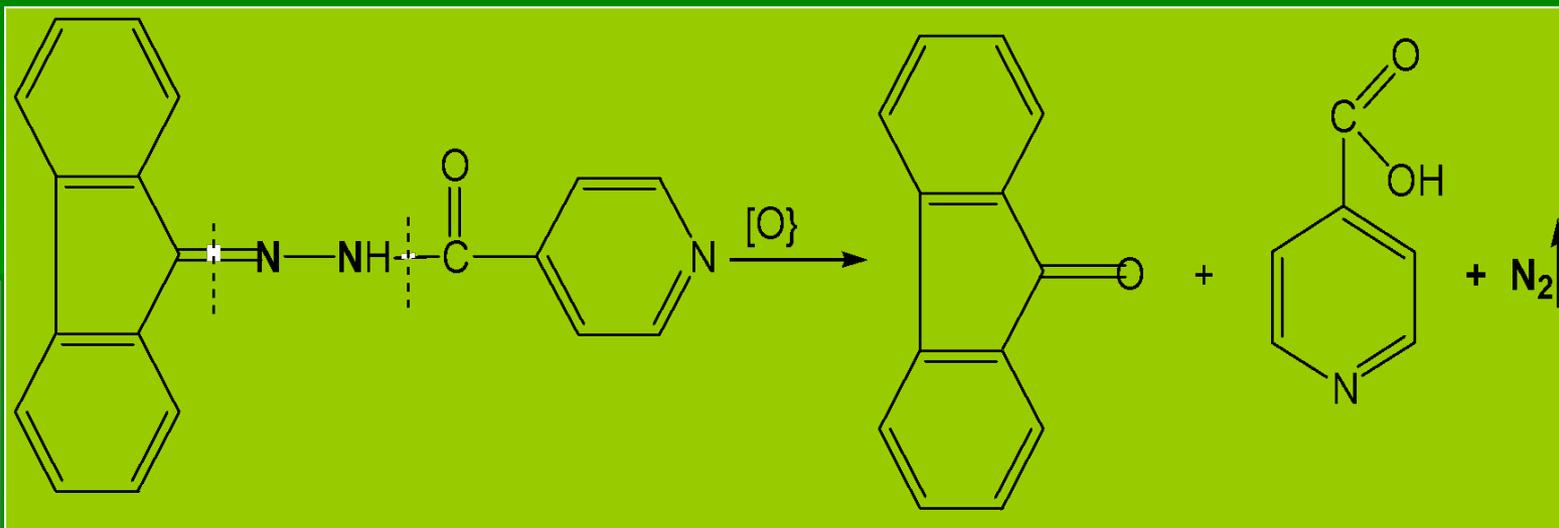


2. Реакция со щелочным раствором купрум(II) сульфата

К **0,1 г** субстанции в пробирке прибавляют **1,0 мл 96% спирта R**, **0,5 мл воды R**, **0,08 мл р-ра NaOH** и **0,15 мл р-ра CuSO₄**; образуется **голубувато-зеленый** осадок, который переходит в **буро-зеленый** и выделяются **пузырьки газа**.

Объяснение механизма реакции. Енольная форма препарата образует соль с ионами **Cu²⁺**:





Выделение пузырьков газа свидетельствует об окислении гидразогруппы =N-NH- до свободного азота N_2 .

3. Реакция с 2,4-динитрохлорбензолом (на пиридиновый цикл, реакция Цинке) – для всех производных пиридина – см. изониазид.

4. УФ-спектроскопия спиртового раствора

5. ИК-спектроскопия

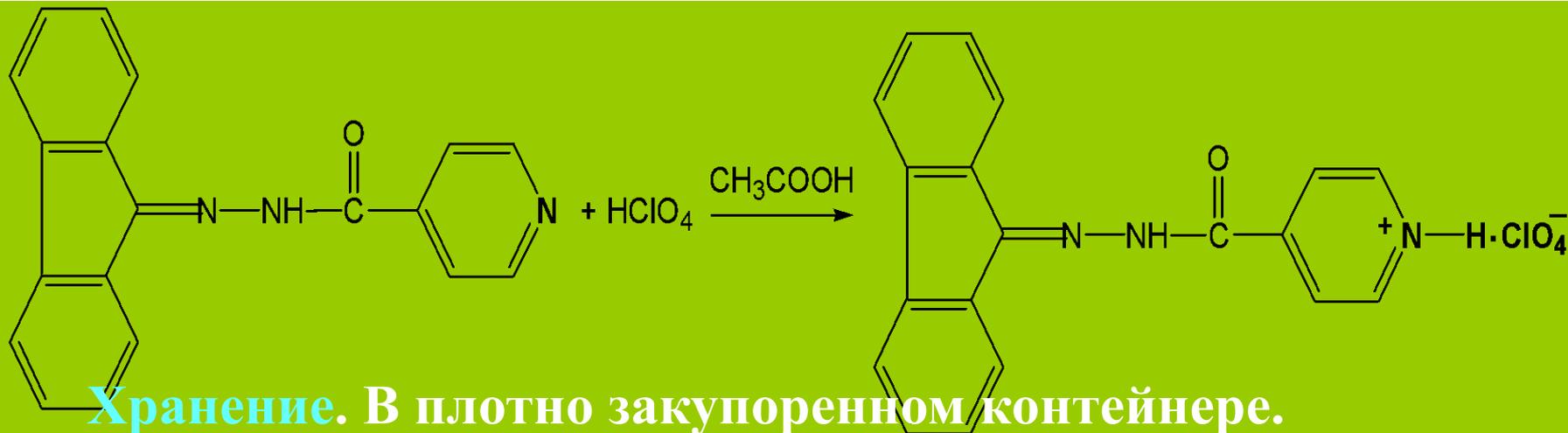
ИК-спектр испытуемой субстанции, полученный в дисках с KBr, должен соответствовать спектру *ФСО флуоренизида*.

Количественное определение

1. Ацидиметрия, неводное титрование

Точную навеску препарата раствор. в 5 мл ледяной CH_3COOH , прибавляют 40 мл безводного CHCl_3 , 8 капель р-ра кристаллического фиолетового и титруют с микробюретки 0,1 М р-ром HClO_4 до изменения окрашивания от *красно-коричневого* до *серо-зеленого*.

$$E_m = M. m.$$



Хранение. В плотно закупоренном контейнере.

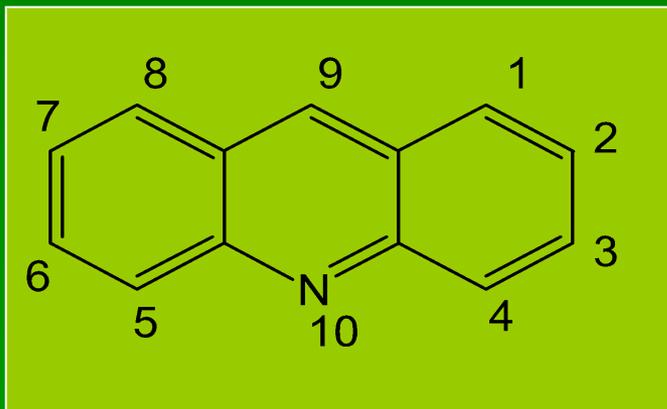
Применение. Противотуберкулезное, противомикробное, антихламидийное средство

Примен. для лечения различных форм туберкулеза у взрослых и детей при комплексной химиотерапии (способствует загоению полостей распада, исчезновению симптомов интоксикации). Хороший эффект наблюда. при свежих формах и рецидивах туберкулеза органов дыхания, при хронич. туберкулезе легких. Имеет низкую токсичность и хорошо перенос. больными. Можно применять при непереносимости изониазида. Побочного действия не обнаружено.

Формы выпуска: *таблетки* по 0,05 г и 0,15 г (Киевский

акридину

Акридин — це конденсована гетероциклічна система, що складається з *піридинового* і *двох бензенових циклів* (або *хіноліну* і *бензену*):



Назва „*акридин*” походить від того, що він виявляє пекучу дію на шкіру і слизові оболонки (*acridum* – **гострий**). До похідних акридину належать: протималлярійний засіб **акрихін**, протитрихомонадний препарат **аміноакрихін**, антисептичний засіб **етакридину лактат** (**ріванол**).

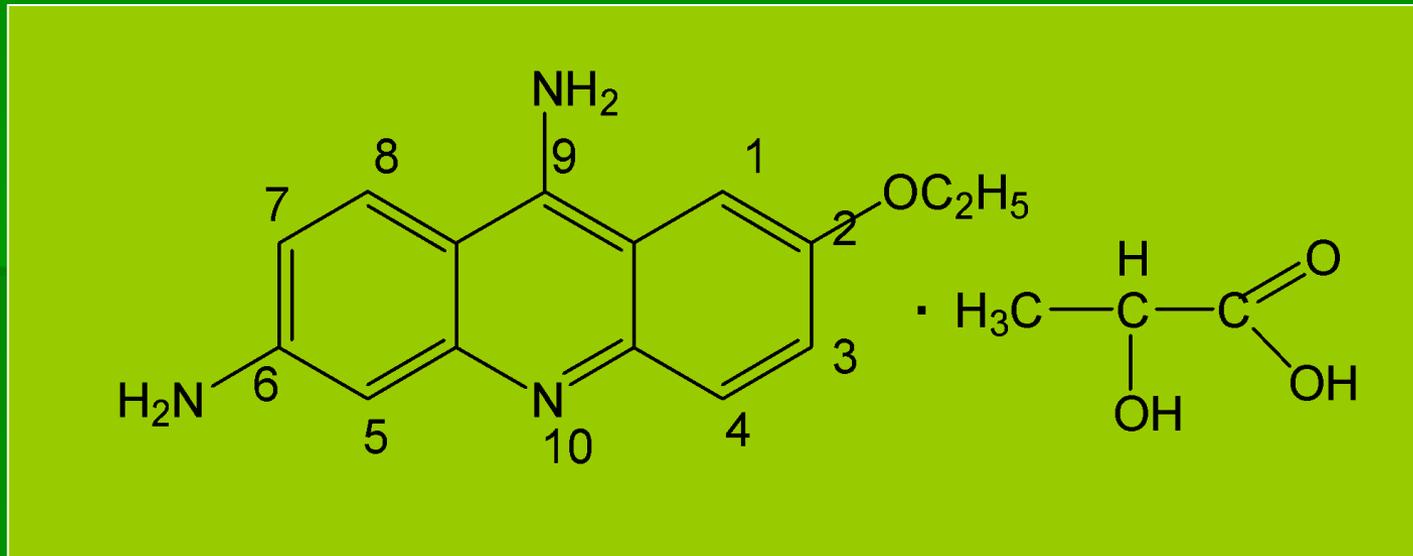
Етакридину лактат

Aethacridini lactas

Риванол

Rivanolum

Хімічна назва: 2-етокси-6,9-діаміноакридину
лактат



Одержання

Етакридину лактат був синтезований в 1912 р. У 1933 р. у ВНДХФІ (м. Москва) **О.Ю. Магідсон** і **А. М. Григоровський** запропонували оригінальний спосіб синтезу похідних акридину, зокрема і похідного 9-аміноакридину – етакридину з толуолу.

Властивості

Опис. Жовтий кристалічний порошок без запаха, гіркий на смак. Температура плавлення **118–122 °С**.

Розчинність. Мало розчинний у воді (**50 ч.**) і спирті (**100 ч.**), легко розч. у гарячій воді, практично нерозчинний в ефірі. Р-ни мають *жовтий колір і флуоресціюють*.

Водні р-ни нестійкі, особливо на світлі (стають бурими).

1. ДФ Х. Флуоресценція водного розчину

0,25 г препарату розчиняють в 25 мл води.

Одержаний р-н має зелену флуоресценцію, а також нейтральну реакцію на лакмус (див. нижче).

2. ДФ Х. Підлужування розчину препарату з наступним виявленням у фільтраті лактат-іонів

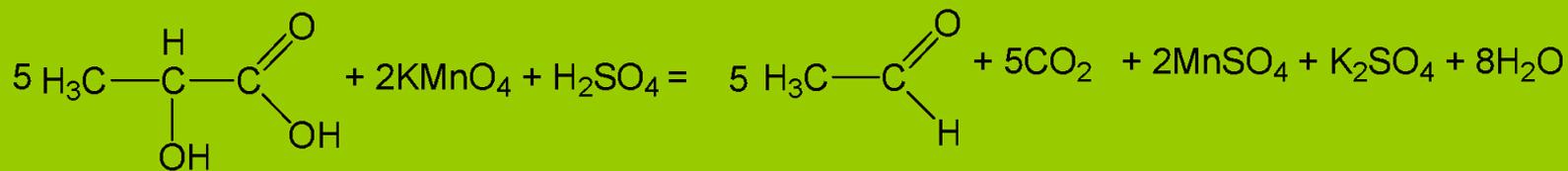
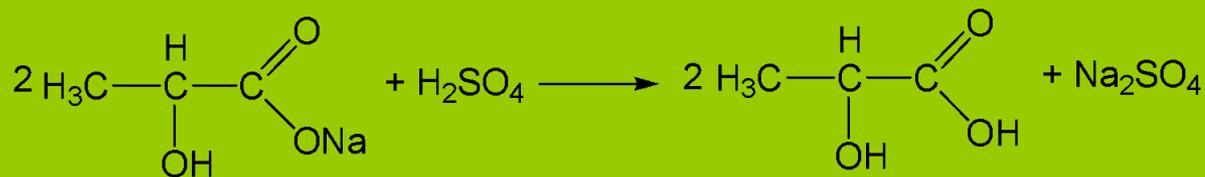
До р-ну препарату у воді додають 0,5 мл 1 М р-ну NaOH. Жовтий осад, що виділився, відфільтровують і до фільтрату додають 2 мл 0,05 М р-ну H_2SO_4 , декілька крапель 0,05 М р-ну $KMnO_4$ і нагрівають; фіолетове забарвлення р-ну зникає.

Це можна виразити такими рівняннями.

Дія лугу: жовтий осад етакридин-основи:

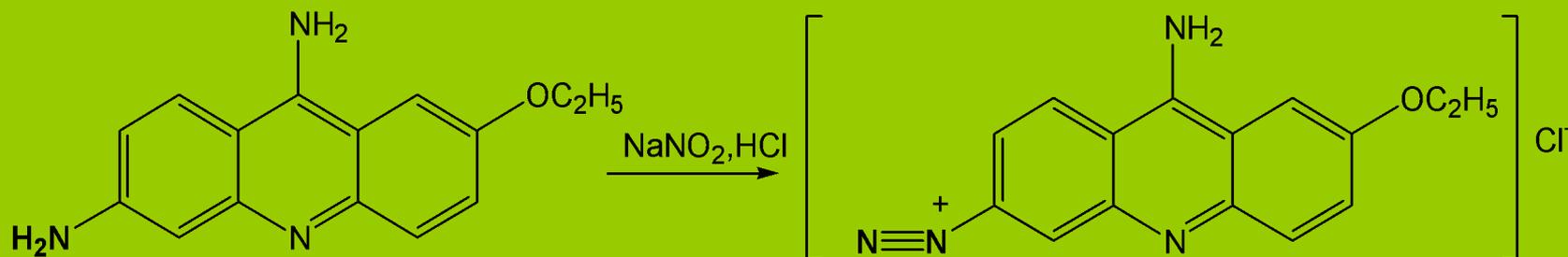


У фільтраті лактат-іони виявляють за *знебарвленням* р-ну KMnO_4 в серед. H_2SO_4 :



3. ДФ Х. Реакція діазотування (за рахунок первинної ароматичної аміногрупи в положенні б)

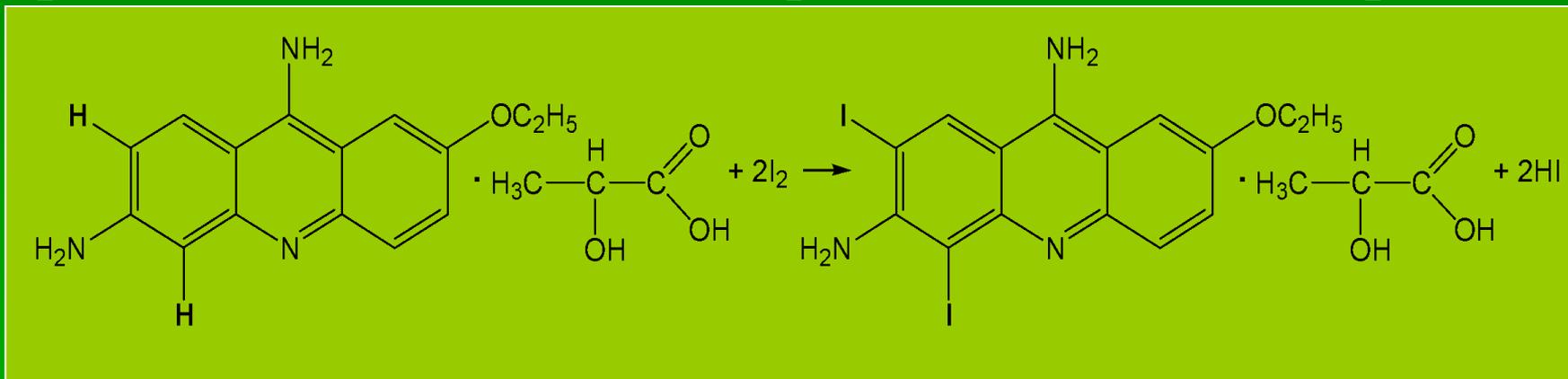
5 мл р-ну підкислюють *розв.* HCl і додають 1 мл р-ну NaNO_2 ; з'являється *вишнево-червоне* забарвлення (сіль діазонію).



Деякі автори вважають, що утворена сіль діazonію вступає знову в реакцію з етакридином з утворенням *азобарвника*. Однак доказом того, що реакція йде тільки з утворенням солі діazonію, є те, що співвідношення між етакридином лактатом і натрій нітритом **1 : 1** і утворена сіль при нагріванні до температури **80 °C** розкладається, що характерне для солей діazonію(мала стійкість).

4. ДФ Х. Реакція зрозчином йоду

До 5 мл того ж р-ну додають 3 краплі *0,05 М р-ну йоду* I_2 ; утворюється *синьо-зелений осад*, розчинний в 95 % спирті.



Випробування на чистоту

1. Прозорість розчину.

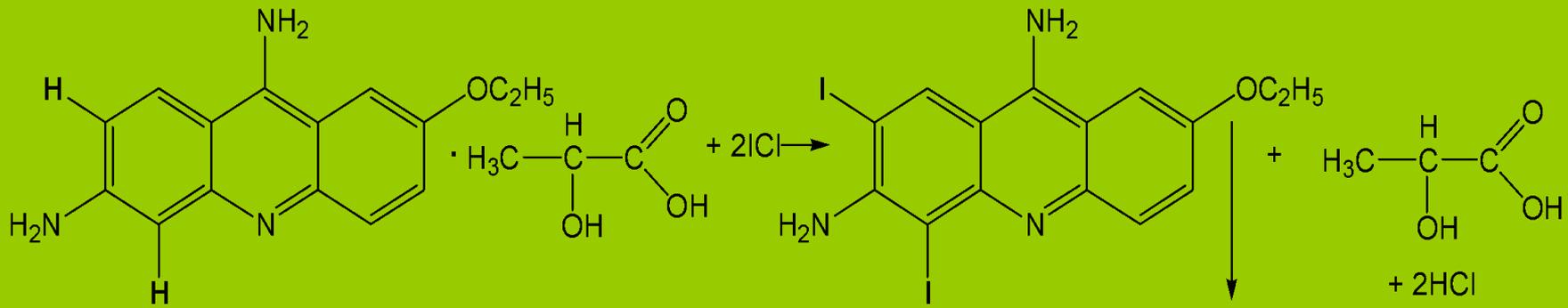
2. Вільна кислота. 0,5 г препарату розчин. в 50 мл *води*, додають 3 краплі *р-ну фенолфталеїну* і титрують *0,1 М р-ном* $NaOH$. На титрув. має витратитися *не більше 0,3 мл* .

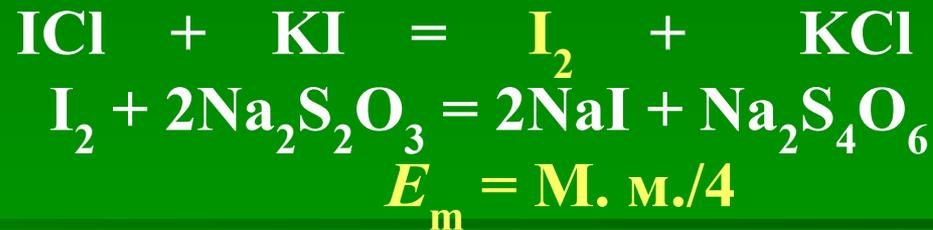
3. Загальні домішки хлоридів, сульфатів, важких металів

Кількісне визначення

1. ДФ Х. Йодохлорометрія, зворотне титрування

Точну наважку препарату розчин. у *теплій воді*, додають **50 мл 0,1 М р-ну йодомонохлориду ICl** і залишають на **15–20 хв.** Потім об'єм р-ну доводять водою до мітки, ретельно перемішують і фільтрують. Перші порції фільтрату відкидають, до **10 мл фільтрату** додають **1 г KI** і **йод I₂**, що виділився, титрують **0,1 М р-ном Na₂S₂O₃** в присутності *крохмалю* (додають під кінець титрування і титрують дозникнення **синього забарвлення**).





2. Фотоколориметрія

Метод ґрунтується на вимірюванні *оптичної густини* забарвленої солі діазонію етакридину (див. реакції ідентифікації).

3. Гравіметрія

Визначення вмісту препарату *за масою осаду* етакридин-основи, одержаного при підлужуванні розчину етакридина лактату:



жовтий осад

Зберігання. Список сильнодіючих речовин. У щільно закупор. контейнері, в прохолодному, захищеному від світла місці. Водні р-ни нестійкі, особливо на світлі (набувають *буре забарвлення*).

В. р. д. всередину 0,05 г.

В. д. д. всередину 0,15 г.

Застосування. Зовнішній антисептичний засіб (інколи приймають всередину)

Виявляє протимікробну дію, головним чином при інфекціях, спричинених коками, особливо стрептококами.

Застос. як *профілактичний і лікувальний антисептичний засіб* у хірургії, урології, гінекології, офтальмології, дерматології та оториноларингології *зовнішньо* для обробки і лікування свіжих і інфікованих ран у вигляді водних р-нів **0,05 % (1:2000); 0,1 % (1:1000); 0,2 % (1:500);** при фурункульозі, карбункулах, абсцесах призначають **0,1–0,2 %** р-ни у вигляді примочок, тампонів.

у дерматології застосовують 2,5 % присипку, 1 % мазь, 5–10 % пасти.

Малотоксичний, не викликає подразнення тканин.

Промивання порожнин протипоказано при захворюваннях нирок, що супроводжуються альбумінурією.

Форми випуску: *порошок, таблетки* етакридину лактату 0,01 г з кислотою борною 0,09 г; *0,1 % спиртовий розчин; 3 % мазь.*

Мазь Конькова (Unguentum Konkovi): етакридину 0,3 г + риб'ячий жир 35 г + мед бджолиний 65 г + вода дистильована 1,5 г.

Мазь Конькова з дьогтем: етакридину 0,3 г + риб'ячий жир 33,5 г + мед бджолиний 62 г + дьогтю березового 3 г + вода дистильована до 100 г.

Застосовують зовнішньо при ранах, що в'яло заживають, пієлодермії.