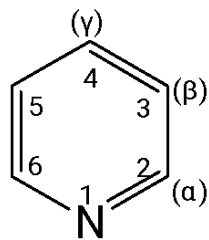


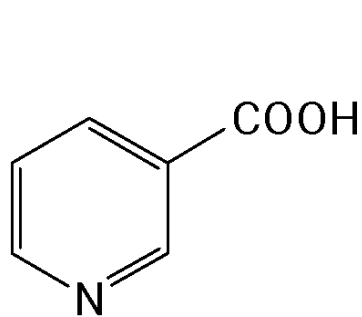
**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,
ОТНОСЯЩИЕСЯ К
ПРОИЗВОДНЫМ ПИРИДИНА :
производные никотиновой и
изоникотиновой кислоты**

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

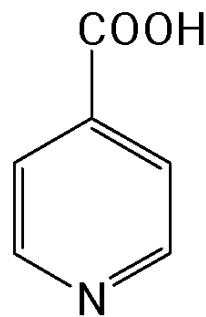
В медицинской практике применяют синтетические производные никотиновой (β -пиридинкарбоновой), изоникотиновой (γ -пиридинкарбоновой) кислот, 2,6-диметилпиридина (2,6-лутидина). Основу их химической структуры составляет *пиридин*:



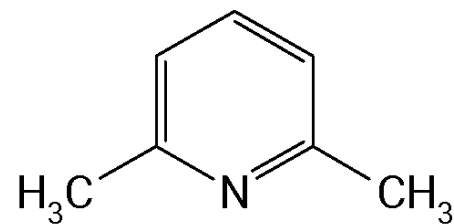
пиридин



НИКОТИНОВАЯ
КИСЛОТА



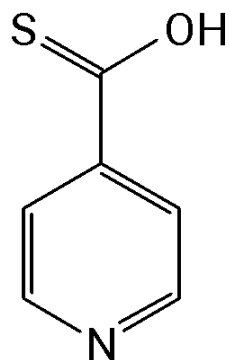
ИЗОНИКОТИНОВАЯ
КИСЛОТА



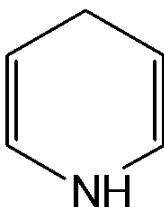
2,6-ДИМЕТИЛПИРИДИН

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

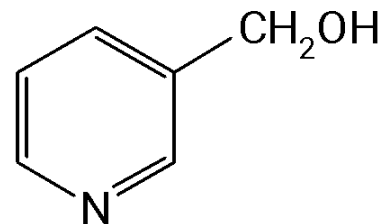
Пиридин является структурной основой изотионикотиновой кислоты, 5-оксиметил-пиридиновых витаминов и 1,4-дигидропиридина:



изотиони-
котиновая
кислота



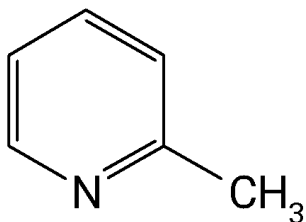
1,4-дигидро-
пиридин



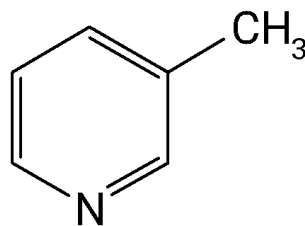
5-оксиметил-
пиридин

Получение производных пиридина

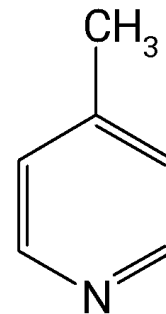
Исходными продуктами для получения пиридинкарбоновых кислот являются содержащиеся в каменноугольной смоле жидкие вещества – *пиколины*. Пиколиновую фракцию подвергают фракционному разделению на α -, β - и γ -пиколины:



α -пиколин



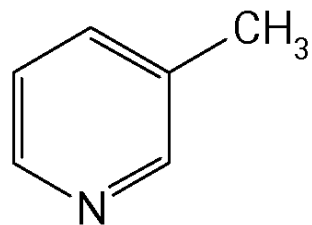
β -пиколин



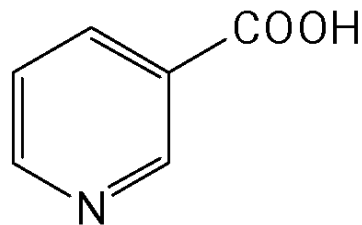
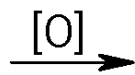
γ -пиколин

Получение производных пиридина

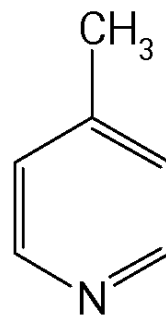
Окислением β -пиколина получают никотиновую, γ -пиколина — изоникотиновую кислоту:



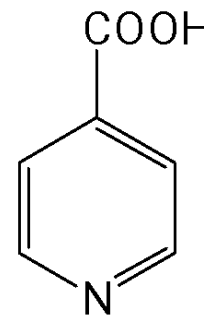
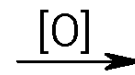
β -пиколин



никотиновая
кислота



γ -пиколин



изоникотиновая
кислота

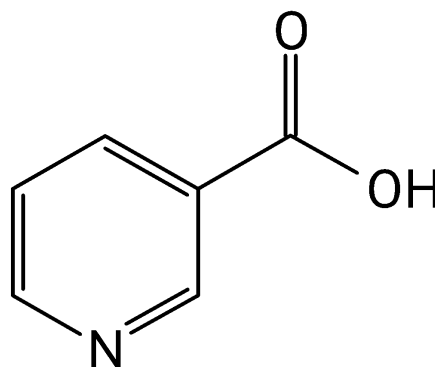
ПРОИЗВОДНЫЕ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

В медицинской практике применяют *никотиновую кислоту* (витамин РР) и ее производные: *никотинамид*, *никетамид* (диэтиламид никотиновой кислоты), *никамилон*, сочетающий в молекуле ГАМК и кислоту никотиновую.

Кислота никотиновая имеет амфотерный характер ввиду наличия атома азота в пиридиновом цикле (основные свойства) и подвижного атома водорода в карбоксильной группе (кислотные свойства). У ее производных преобладают основные свойства, так как водород в карбоксильной группе замещен азотсодержащими радикалами.

Nicotinic acid

Кислота никотиновая



ОПИСАНИЕ

Белый кристаллический порошок, без запаха, слабокислого вкуса.

РАСТВОРИМОСТЬ

Умеренно растворим в воде, растворим в горячей воде, мало растворим в этаноле, очень мало растворим в эфире и хлороформе.

Nicotinic acid

Кислота никотиновая

Подлинность

1. Т.пл. 234 – 238°C.

2. ИК- и УФ-спектрофотометрия.

3. Реакция на третичные амины:

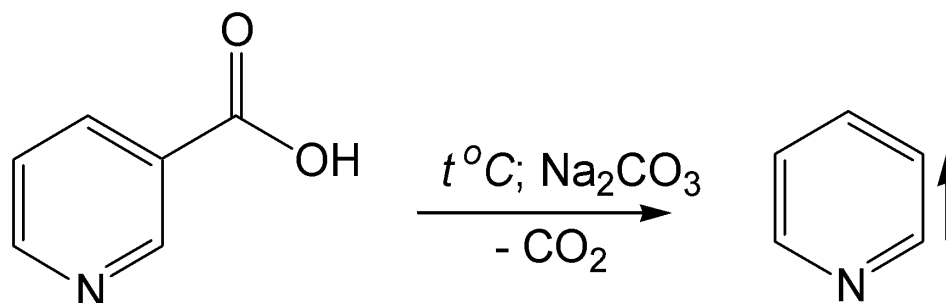
при добавлении к раствору препарата реактива Драгендорфа образуется осадок *кирпично-красного* цвета.

Nicotinic acid

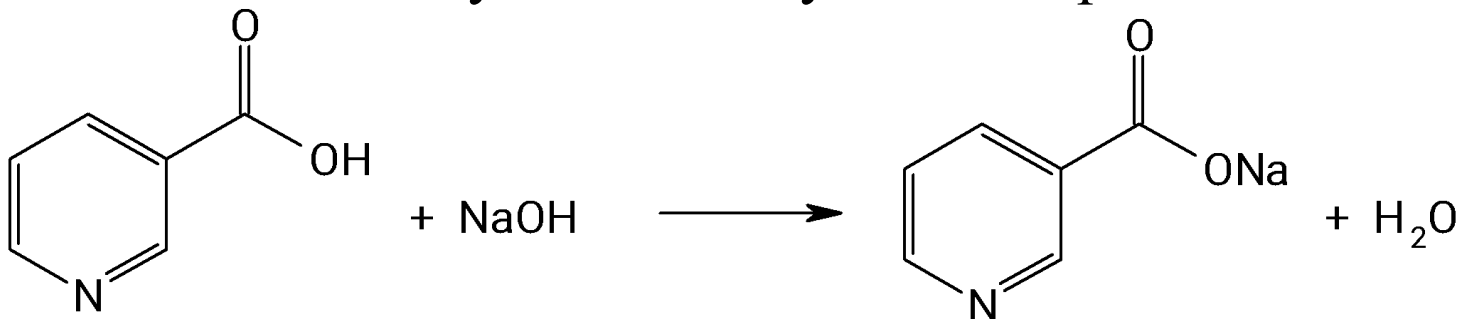
Кислота никотиновая

4. Реакции разложения:

- При нагревании с кристалликом карбонатом натрия, образуется пиридин, который легко обнаружить по *характерному запаху*:



- По продуктам разложения в сильнощелочной среде можно отличить кислоту никотиновую от ее производных:

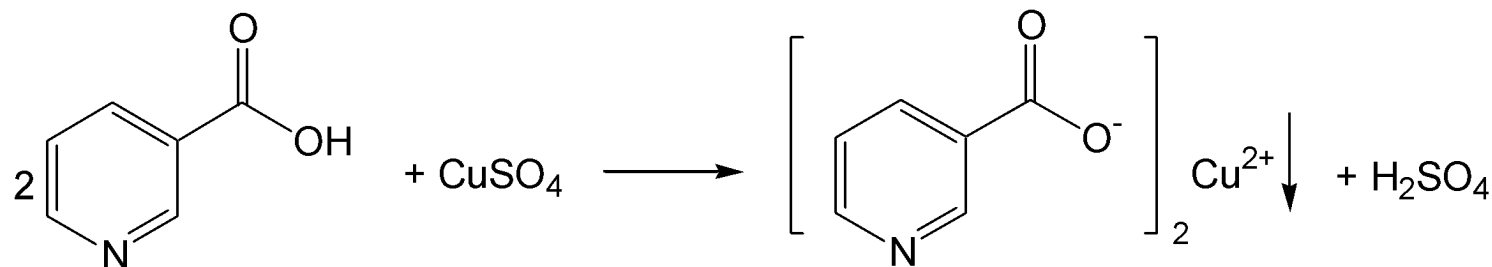
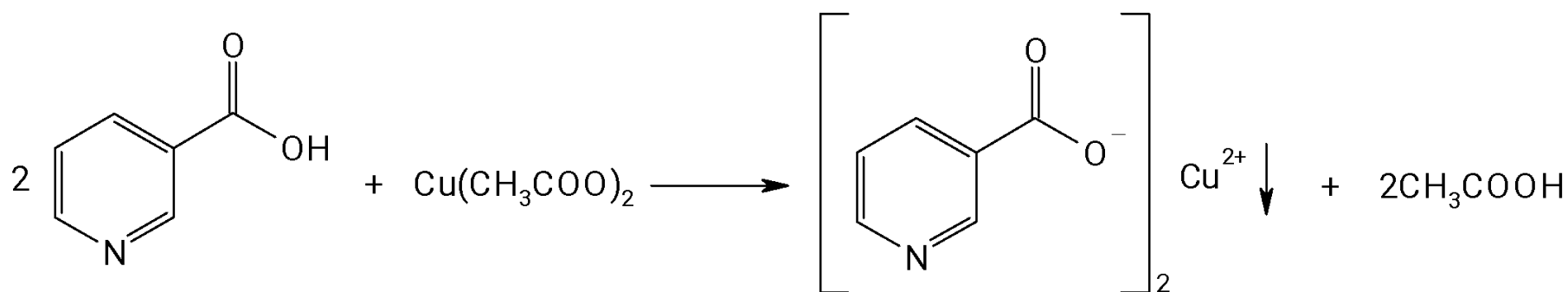


Nicotinic acid

КИСЛОТА НИКОТИНОВАЯ

5. Реакции комплексообразования:

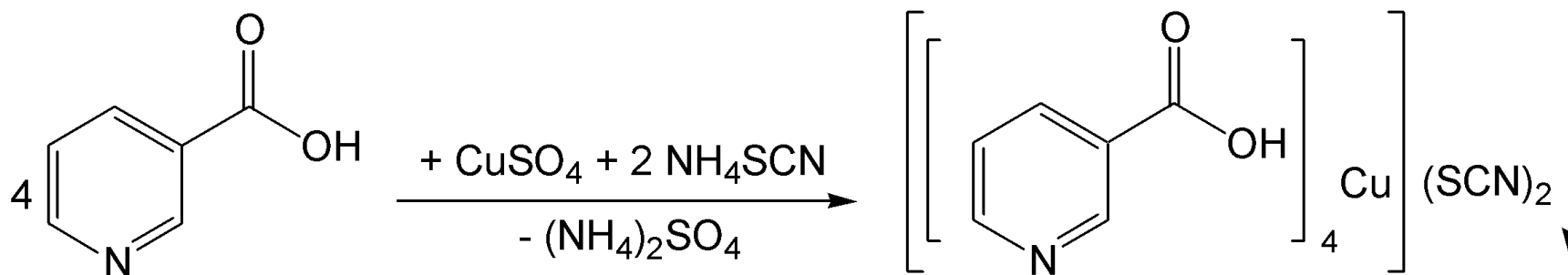
Ввиду кислотных свойств образует окрашенные нерастворимые соли с ионами меди (II) образует осадок *синего* цвета:



Nicotinic acid

Кислота никотиновая

Если реакцию выполнять в присутствии тиоцианата аммония, получается комплексное соединение, окрашенное в *зеленый* цвет:



Nicotinic acid

Кислота никотиновая

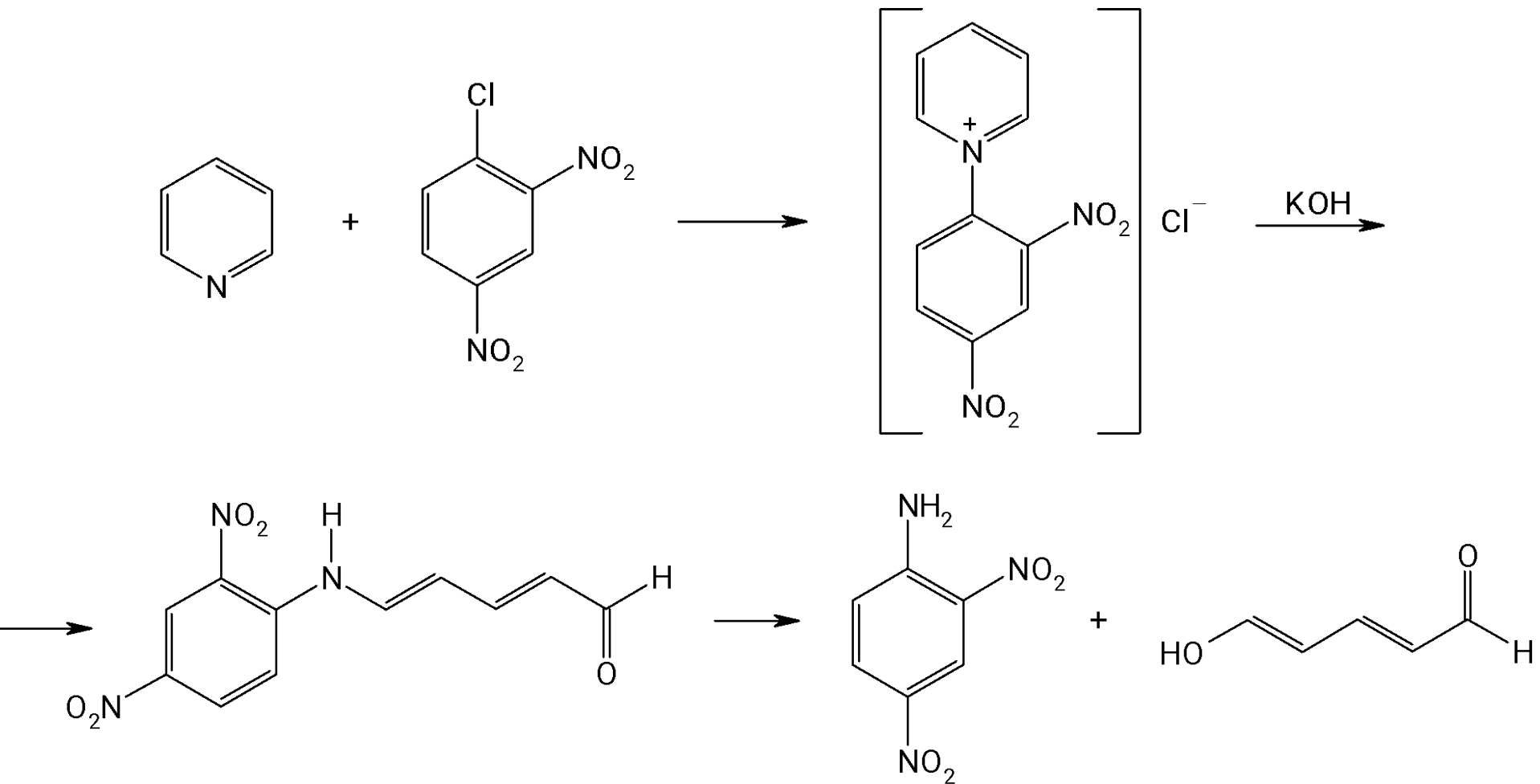
6. Реакции на пиридиновый цикл:

□ При нагревании смеси раствора препарата, лимонной кислоты и уксусного ангидрида, появляется *красно-фиолетовое* окрашивание.

□ Реакция образования полиметинового соединения: с 2,4-динитрохлорбензолом в спиртовой среде после добавления щелочи происходит образование неустойчивой соли пиридиния *желтого* цвета, которая после размыкания цикла превращается в полиметиновое соединение *бурого* или *красного* цвета. Затем в результате гидролиза образуются 2,4-динитроанилин и глутаконовый альдегид (*желтого* цвета):

Nicotinic acid

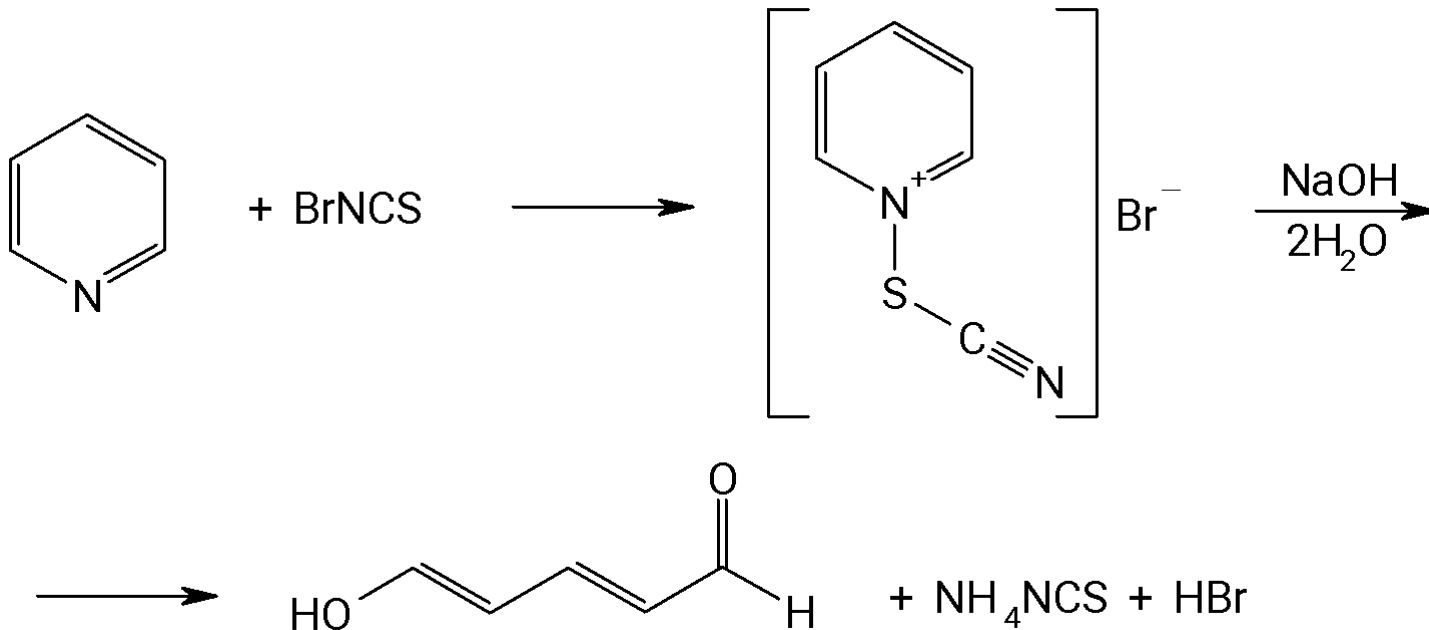
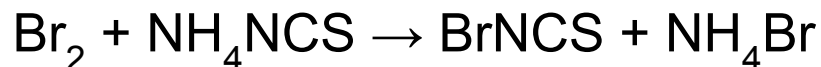
Кислота никотиновая



Nicotinic acid

Кислота никотиновая

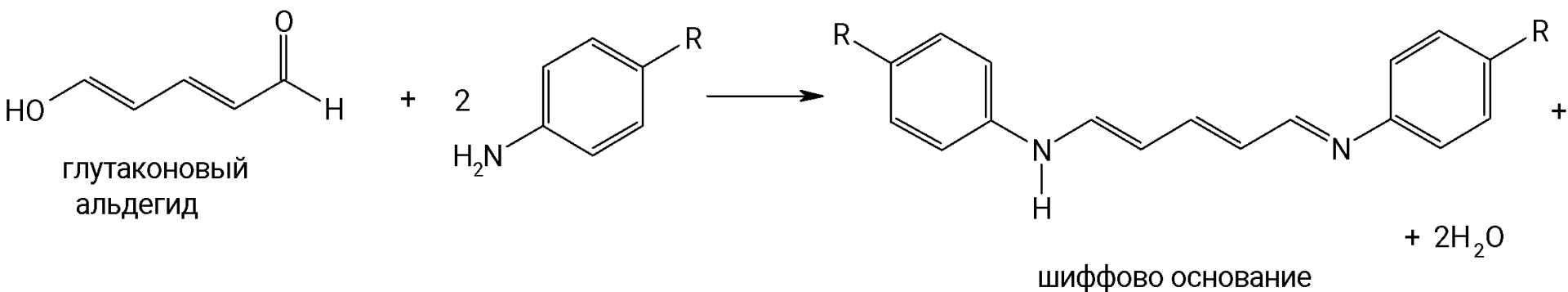
Полиметиновые основания образуются при использовании тиоцианата брома. При нагревании в щелочной среде происходит размыкание пиридиниевого цикла:



Nicotinic acid

Кислота никотиновая

При последующем добавлении первичных ароматических аминов происходит их конденсация с глутаконовым альдегидом и образуются шиффовы основания *желтого, оранжевого или красного* цвета:



Nicotinic acid

КИСЛОТА НИКОТИНОВАЯ

ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

- ☐ Устанавливают прозрачность, цветность.
- ☐ Содержание примесей (хлоридов, сульфатов, нитратов, 2,6- и 2,5-пиридин-дикарбоновых кислот).
- ☐ Потеря в весе при высушивании.
- ☐ Содержание сульфатной золы.

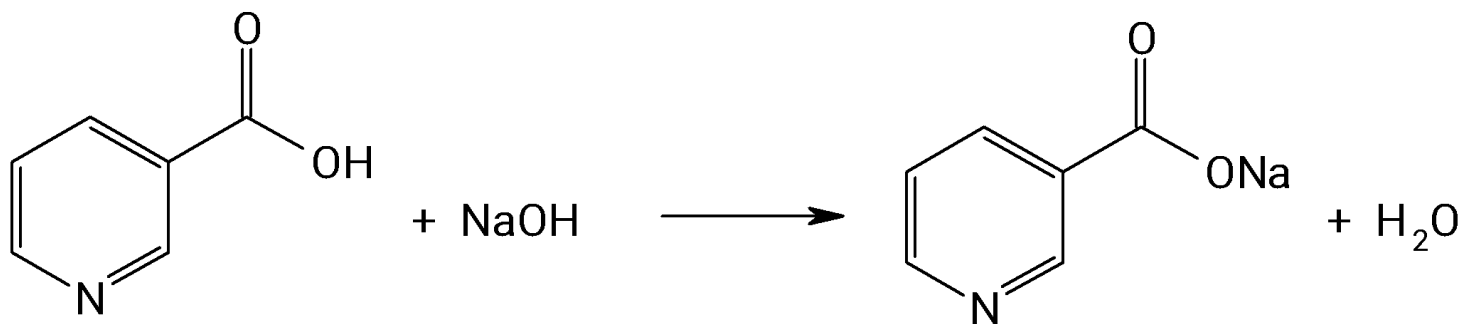
Nicotinic acid

Кислота никотиновая

Количественное определение

1. Метод алкалиметрии:

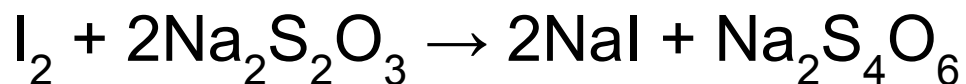
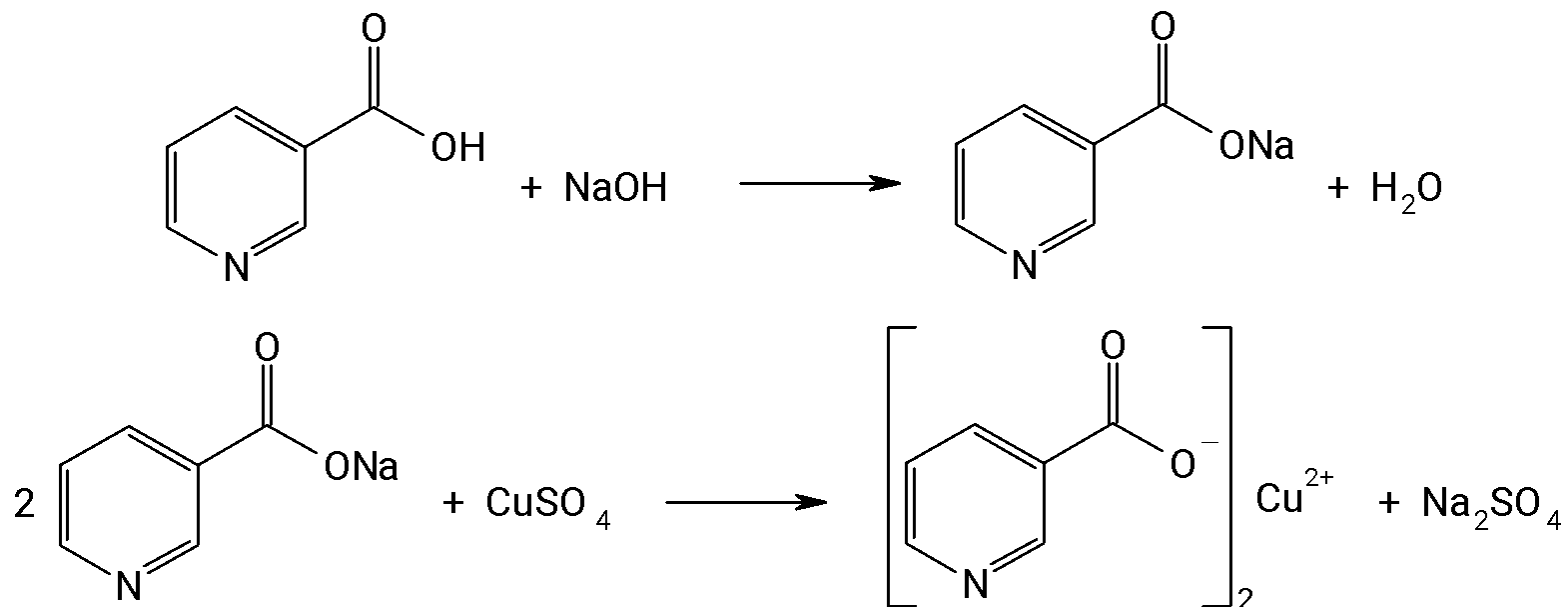
навеску кислоты никотиновой растворяют в горячей воде и после охлаждения титруют раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин):



Nicotinic acid

Кислота никотиновая

2. Метод заместительной йодометрии (индикатор крахмал):



Nicotinic acid

КИСЛОТА НИКОТИНОВАЯ

ХРАНЕНИЕ

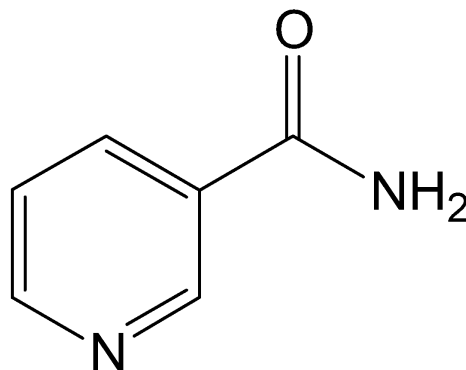
Список Б, в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

ПРИМЕНЕНИЕ

Витаминный препарат, специфическое противопеллагрическое средство, также обладает сосудорасширяющим действием.

Nicotinamide

НИКОТИНАМИД



ОПИСАНИЕ

Белый мелкокристаллический порошок, с очень слабым запахом, горьковатого вкуса.

РАСТВОРИМОСТЬ

Легко растворим в воде и этаноле, растворим в глицерине, очень мало растворим в эфире и хлороформе.

Nicotinamide

НИКОТИНАМИД

Подлинность

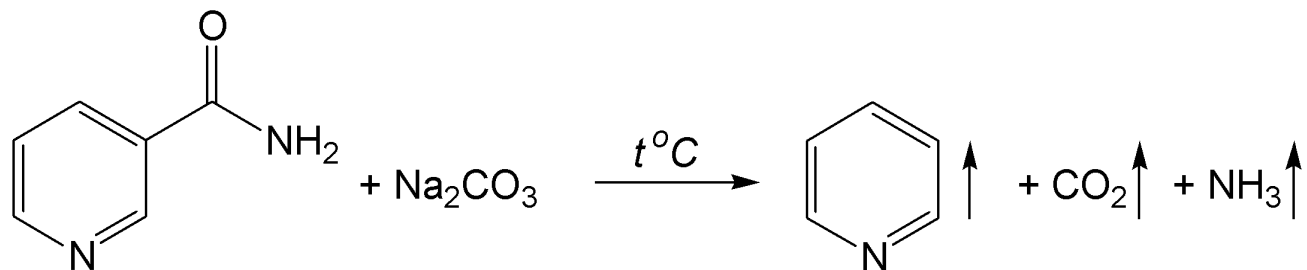
1. Т.пл. 128–131°C.
2. ИК- и УФ-спектрофотометрия.
3. Реакция на третичные амины:
4. Реакции на пиридиновый цикл.

Nicotinamide

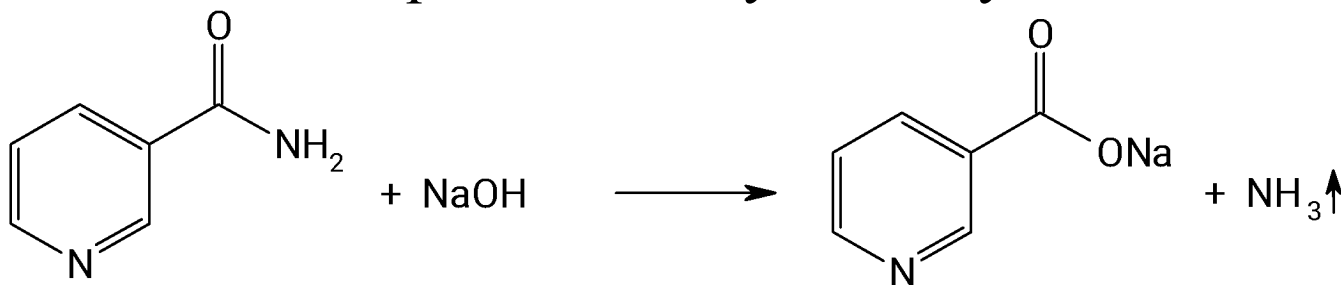
НИКОТИНАМИД

5. Реакции разложения:

- При нагревании с кристалликом карбонатом натрия, образуется пиридин, который легко обнаружить по *характерному запаху*:



- При нагревании с растворами щелочей разлагается с образованием аммиака, который можно обнаружить по *запаху* или по *посинению* влажной красной лакмусовой бумаги::



Nicotinamide

НИКОТИНАМИД

ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

- ❑ Устанавливают прозрачность, цветность, pH раствора.
- ❑ Органические примеси.
- ❑ Потеря в весе при высушивании.
- ❑ Содержание сульфатной золы и тяжелых металлов.

Nicotinamide

НИКОТИНАМИД

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

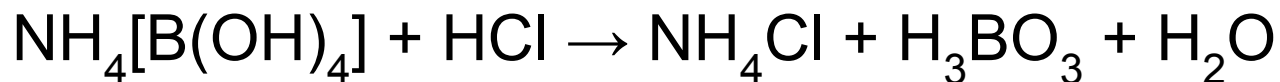
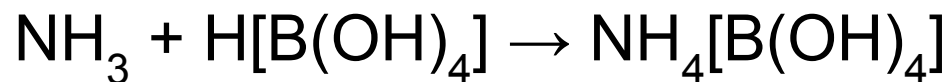
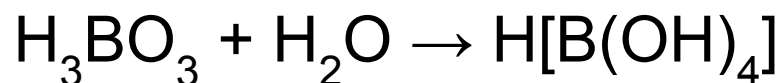
1. Определение азота в органических соединениях:

- ☐ Определение по методу Кьельдаля. После разложения кипячением в 50% растворе серной кислоты, на образовавшийся сульфат аммония действуют гидроксидом натрия и отгоняют выделившийся аммиак в приемник, содержащий раствор борной кислоты.
- ☐ Определение, основанное на реакциях разложения. Образующийся при разложении аммиак количественно отгоняют в приемник, содержащий раствор борной кислоты.

Nicotinamide

НИКОТИНАМИД

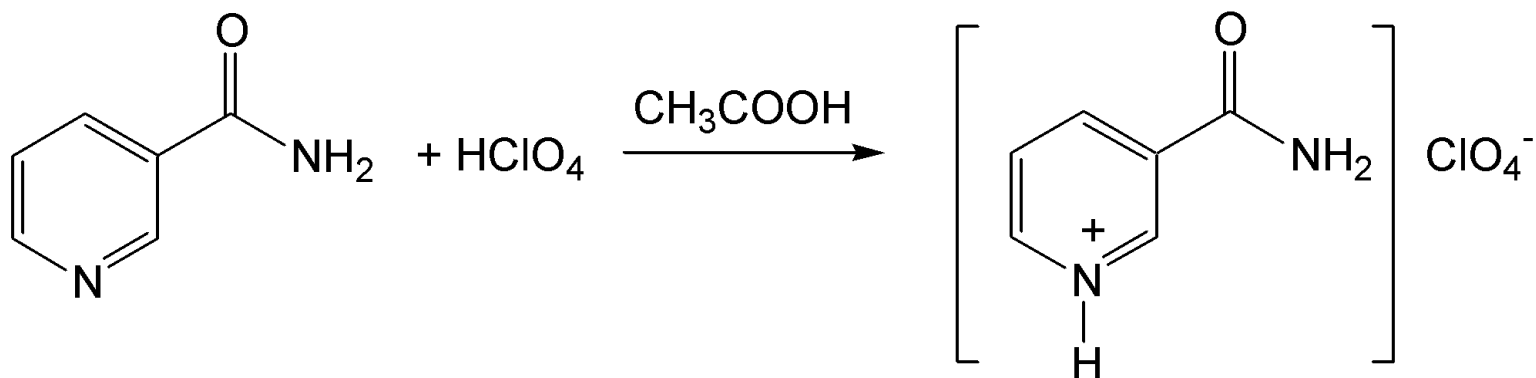
В приемнике образуется тетрагидроксидборат аммония, который оттитровывают 0,1 М раствором хлороводородной кислоты:



Nicotinamide

НИКОТИНАМИД

2. Метод неводного титрования в ледяной уксусной кислоте, титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый):



Nicotinamide

НИКОТИНАМИД

ХРАНЕНИЕ

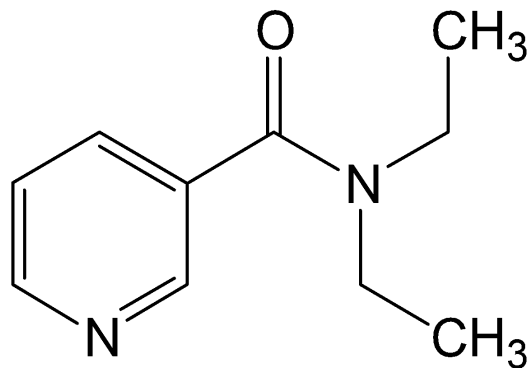
В плотно укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

ПРИМЕНЕНИЕ

Витаминный препарат. Является специфическим противопеллагрическим средством, также обладает сосудорасширяющим действием.

Nikethamide

НИКЕТАМИД (ДИЭТИЛАМИД НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ)



ОПИСАНИЕ

Бесцветная или слабо-желтая маслянистая жидкость со слабым своеобразным запахом.

РАСТВОРИМОСТЬ

Смешивается во всех соотношениях с водой, этанолом, эфиром, хлороформом.

Nikethamide

НИКЕТАМИД (ДИЭТИЛАМИД НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ)

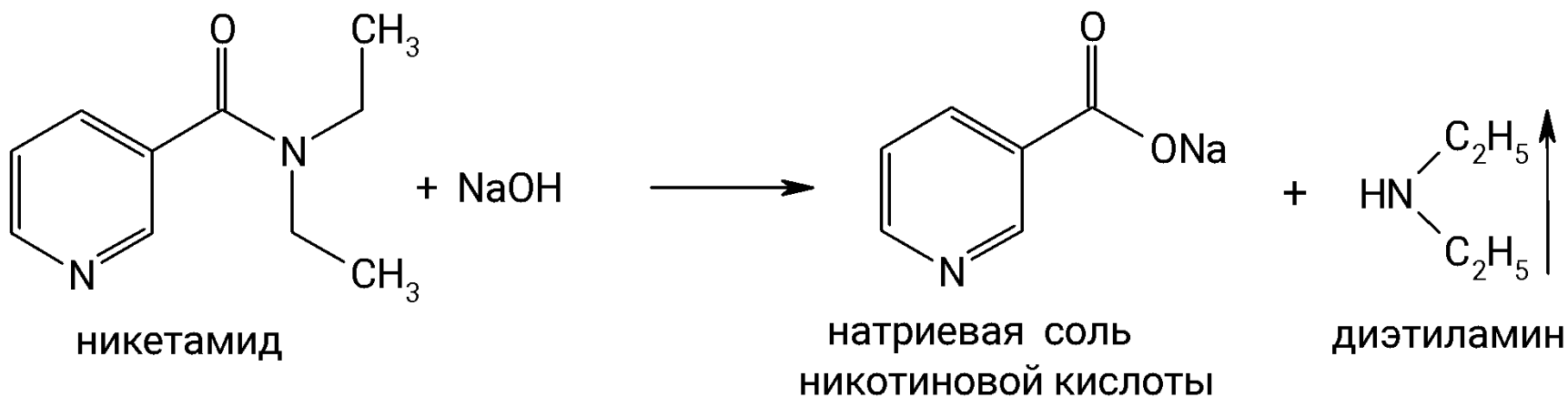
Подлинность

1. Т. затвердевания 20 – 25°C.
2. Плотность 1,058 – 1,066 г/см³.
3. Показатель преломления 1,524 – 1,526.
4. ИК- и УФ-спектрофотометрия.
5. Реакции на пиридиновый цикл.
6. Реакции на третичные амины.

Nikethamide

НИКЕТАМИД (ДИЭТИЛАМИД НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ)

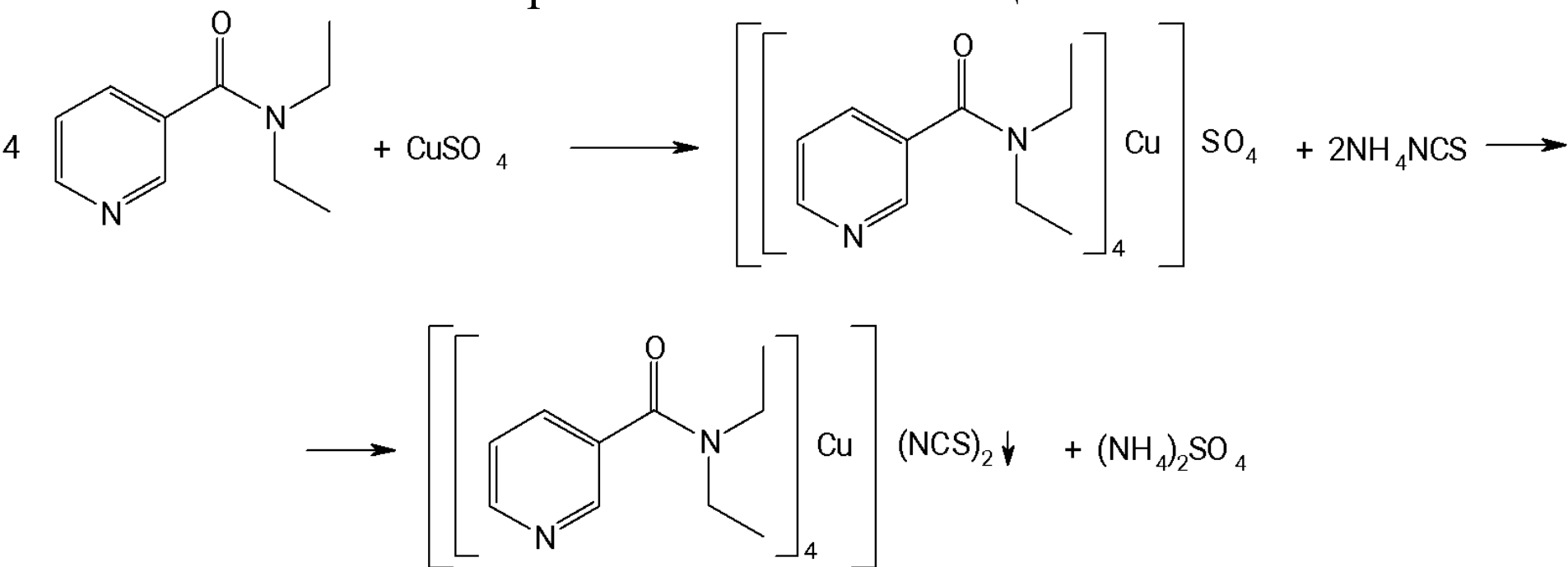
7. Реакции разложения: при нагревании в растворах гидроксидов щелочных металлов никетамид разлагается с образованием диэтиламина, который имеет *характерный* запах:



Nikethamide

НИКЕТАМИД (ДИЭТИЛАМИД НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ)

8. Реакции комплексообразования: с раствором сульфата меди (II) появляется *синее* окрашивание, при последующем добавлении раствора тиоцианата аммония образуется комплексное соединение, окрашенное в *зеленый* цвет:



Nikethamide

НИКЕТАМИД (ДИЭТИЛАМИД НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ)

ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

- Устанавливают прозрачность, цветность, кислотность или щелочность раствора.

- Содержание восстанавливающих веществ и органических примесей.

- Содержание сульфатной золы.

Nikethamide

НИКЕТАМИД (ДИЭТИЛАМИД НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ)

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

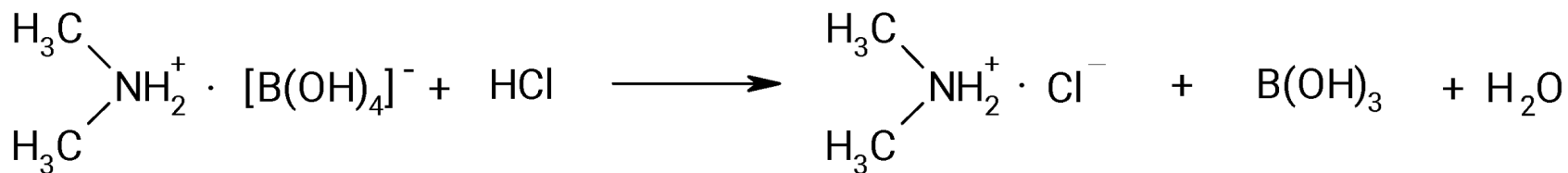
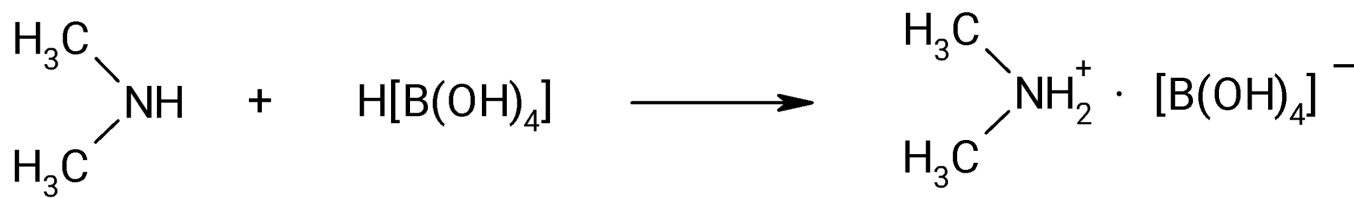
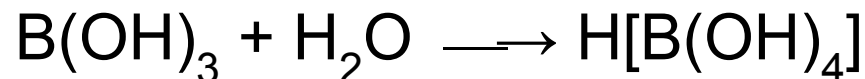
1. Определение азота в органических соединениях:

- ☐ Определение по методу Кьельдаля. После разложения кипячением в 50% растворе серной кислоты, на образовавшийся сульфат аммония действуют гидроксидом натрия и отгоняют выделившийся аммиак в приемник, содержащий раствор борной кислоты.
- ☐ Определение, основанное на реакциях разложения. Образующийся при разложении аммиак количественно отгоняют в приемник, содержащий раствор борной кислоты.

Nikethamide

НИКЕТАМИД (ДИЭТИЛАМИД НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ)

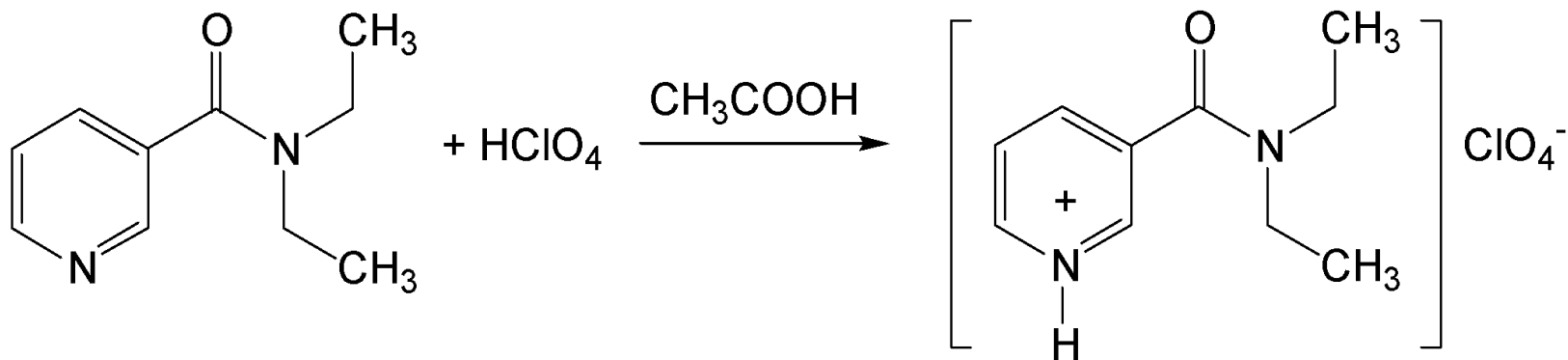
В приемнике образуется тетрагидроксидборат диэтиламина, который оттитровывают 0,1 М раствором хлороводородной кислоты:



Nikethamide

НИКЕТАМИД (ДИЭТИЛАМИД НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ)

2. Метод неводного титрования в ледяной уксусной кислоте, титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый):



Nikethamide

НИКЕТАМИД (ДИЭТИЛАМИД НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ)

ХРАНЕНИЕ

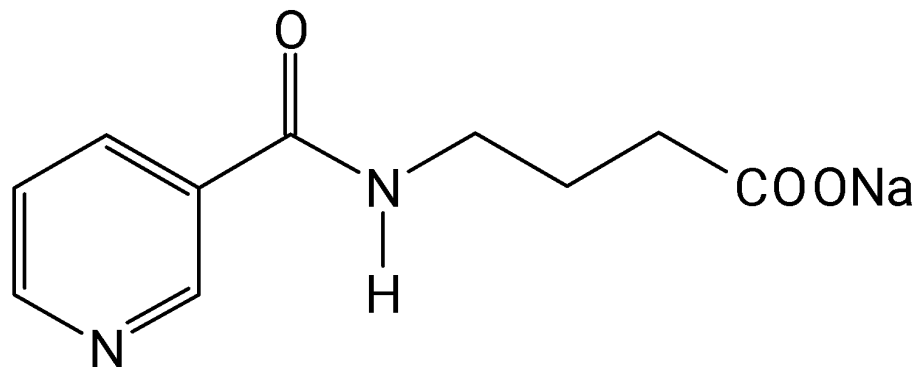
В плотно закупоренной таре, предохраняющей от действия света.

ПРИМЕНЕНИЕ

Никетамид в виде 25% водного раствора применяют в медицинской практике под названием Cordiaminum – кордиамин в качестве стимулятора ЦНС и analeptического средства.

Picamilon

ПИКАМИЛОН



ОПИСАНИЕ

Белый кристаллический порошок без запаха. Гигроскопичен.

РАСТВОРИМОСТЬ

Легко растворим в воде, умеренно растворим в этаноле.

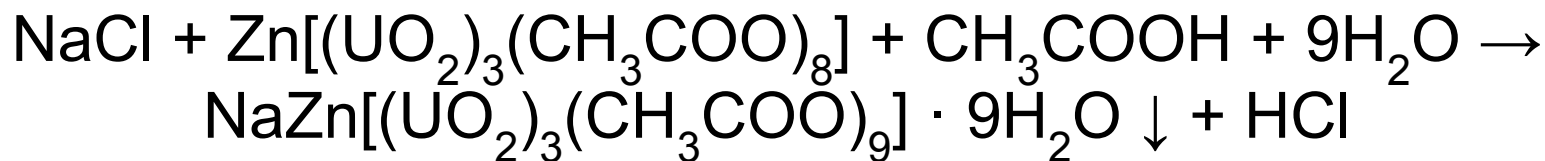
Picamilon

ПИКАМИЛОН

Подлинность

1. ИК- и УФ-спектрофотометрия.
2. Реакции на пиридиновый цикл.
3. Реакции на третичные амины.
4. Реакция на ион натрия:

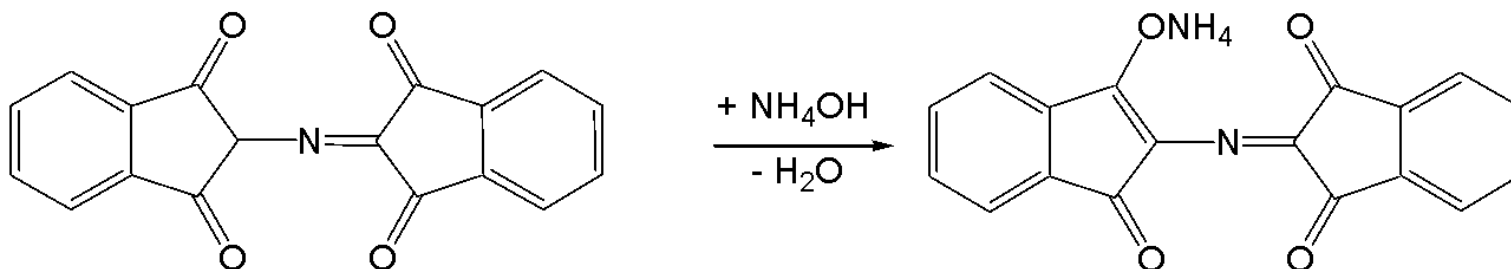
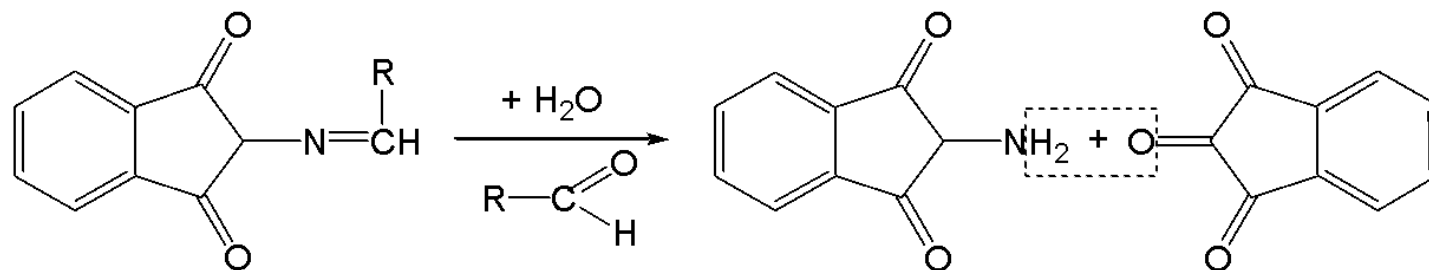
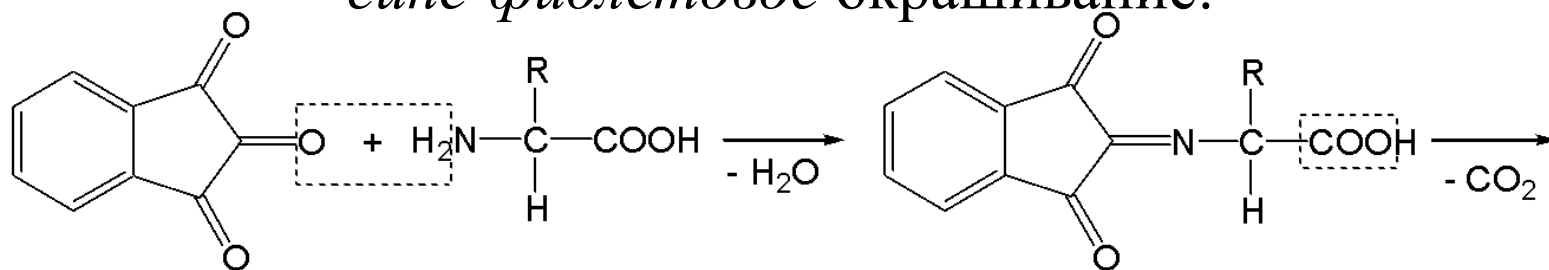
- ❑ Окрашивание бесцветного пламени в *желтый* цвет.
- ❑ С цинкуранилацетатом образует осадок желтого цвета:



Picamilon

ПИКАМИЛОН

5. Реакция на аминокислоты: после щелочного гидролиза пикамила при нагревании до кипения с нингидрином появляется *сине-фиолетовое* окрашивание:



Picamilon

ПИКАМИЛОН

ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

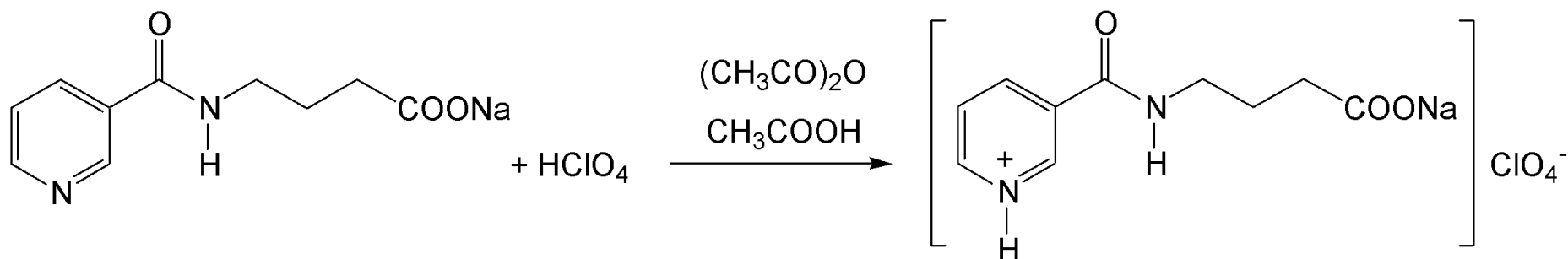
- ☐ Прозрачность, цветность, кислотность или щелочность раствора.
- ☐ Содержание примесей (хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов).
 - ☐ Содержание сульфатной золы.

Picamilon

ПИКАМИЛОН

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метод неводного титрования в ледяной уксусной кислоте, титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый):



Picamilon

ПИКАМИЛОН

ХРАНЕНИЕ

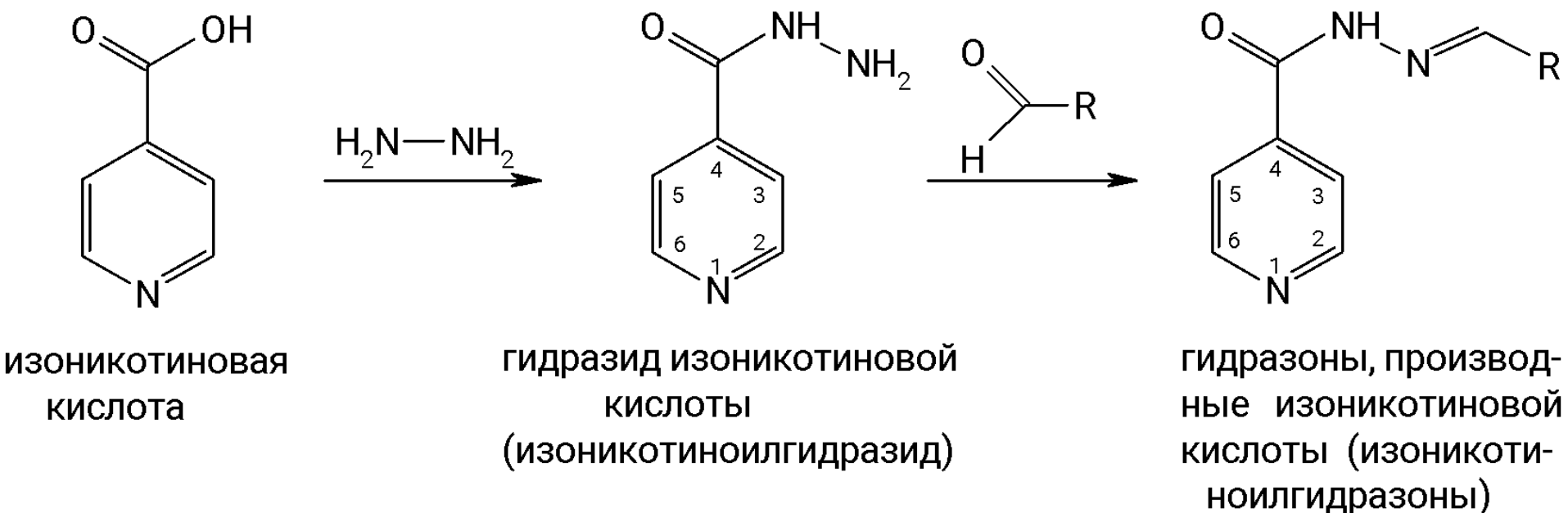
Список Б, в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом месте.

ПРИМЕНЕНИЕ

Вазоактивное и ноотропное средство. Назначают при острых нарушениях или хронической недостаточности мозгового кровообращения, вегетососудистой дистонии, а также для повышения устойчивости к физическим нагрузкам.

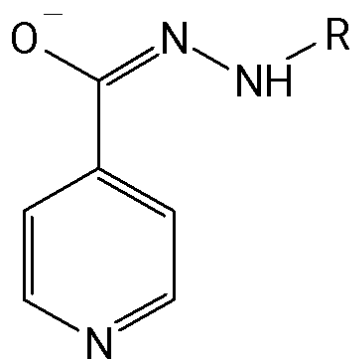
Производные изоникотиновой кислоты

У гидразида изоникотиновой кислоты и его производных (гидразонов) была обнаружена высокая противотуберкулезная активность. Гидразиды представляют собой продукты взаимодействия гидразинов с кислотами, а гидразоны – продукты взаимодействия гидразинов (гидразидов) с альдегидами (кетонами):

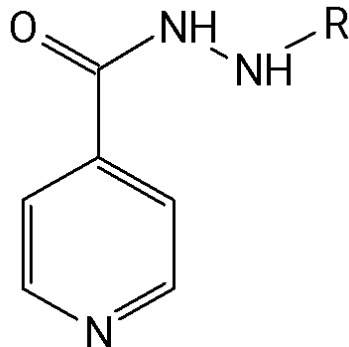
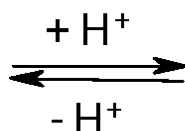


Производные изоникотиновой кислоты

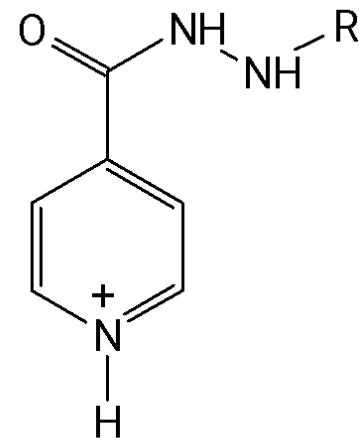
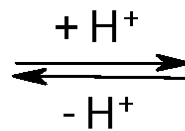
Лекарственные вещества, производные изоникотиновой кислоты могут существовать в нескольких таутомерных формах:



основание



неионизированная
форма



кислота

Производные изоникотиновой кислоты

При этом они могут проявлять в растворах как кислотные, так и основные свойства.

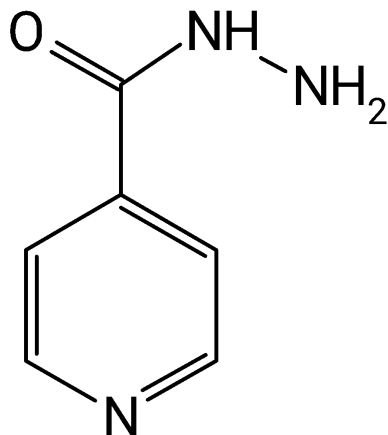
Так, например, изониазид:

- При $\text{pH} < 1,6$ проявляет себя в растворе как основание.
- При $\text{pH} \geq 13,15$ проявляет себя в растворе как кислота.
- При pH от 6,6 до 8,1 на 99% изониазид будет находиться в неионизированной форме.

Исходя из этого, подбирают индикаторы для кислотно-основного титрования, условия определения производных изоникотиновой кислоты.

Isoniazid

ИЗОНИАЗИД



ОПИСАНИЕ

Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

РАСТВОРИМОСТЬ

Легко растворим в воде, умеренно растворим в этаноле, очень мало растворим в хлороформе и практически нерастворим в эфире.

Isoniazid

ИЗОНИАЗИД

Подлинность

- Т. пл. 170–174 °С.
- ИК-спектроскопия (ИК-спектры, снятые в вазелиновом масле в области 3700-400 см⁻¹ должны полностью совпадать с полосами поглощения прилагаемого к ФС спектра по положениям и интенсивностям полос).
- УФ-спектроскопия (раствор изониазида в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты в области 220-350 нм имеет максимум поглощения при 266 нм и минимум поглощения при 234 нм).

Isoniazid

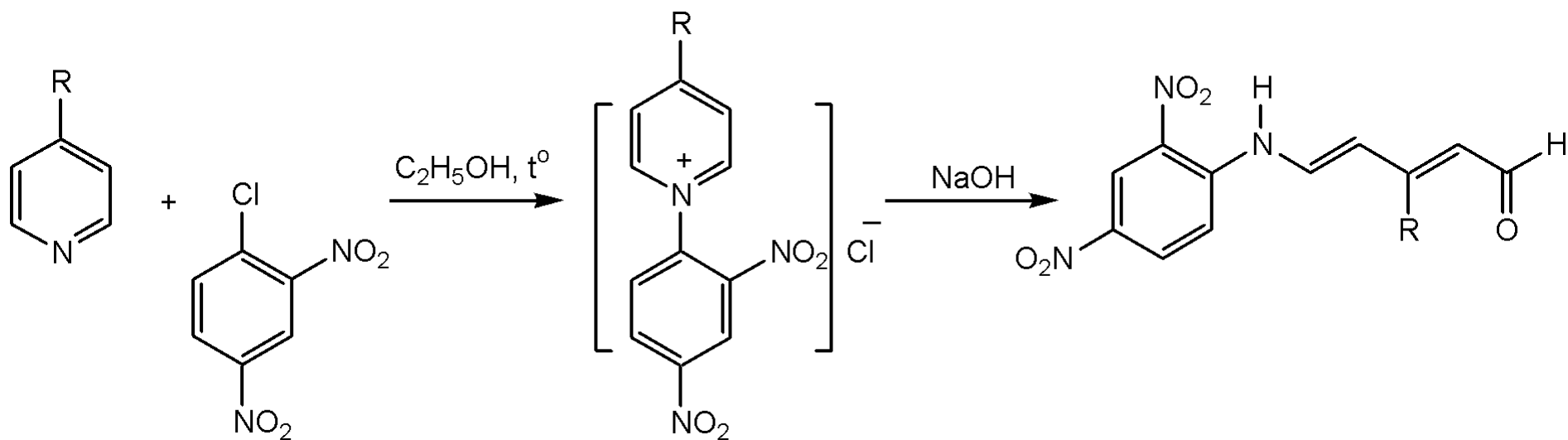
ИЗОНИАЗИД

- Реакции на третичный атом азота:
- С реактивом Зоненштейна (фосфорномолибденовая кислота) выпадает *желтый* осадок, который через некоторое время приобретает сине-зеленое окрашивание вследствие восстановления молибденовой кислоты;
- С реактивом Шейблера (фосфорновольфрамовая кислота) выпадает *белый* осадок.
- Реакции на пиридиновый цикл:
- При нагревании смеси раствора препарата, лимонной кислоты и уксусного ангидрида, появляется *красно-фиолетовое* окрашивание.

Isoniazid

ИЗОНИАЗИД

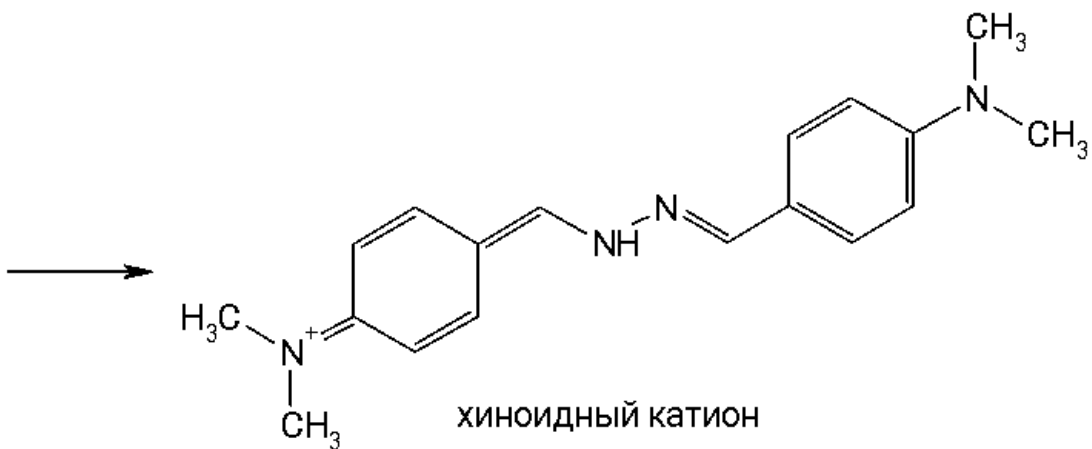
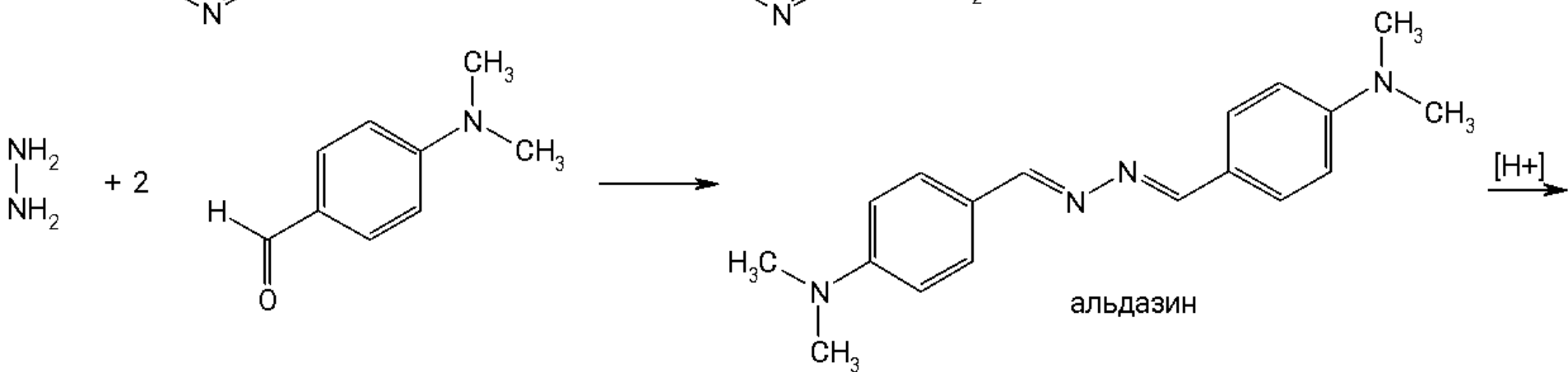
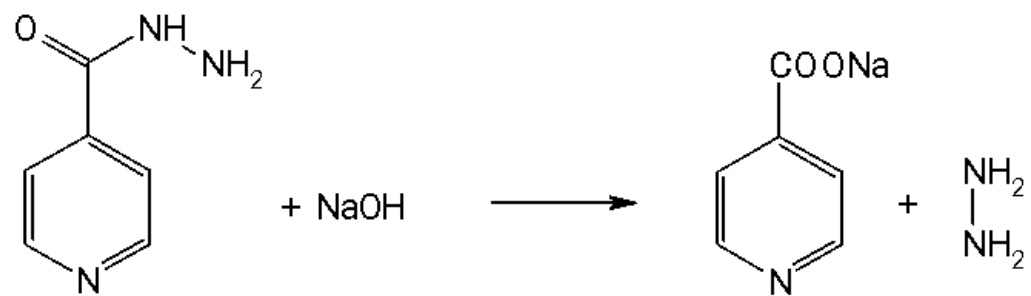
- После кипячения с 2,4-динитрохлорбензолом в этаноле, охлаждения и добавления гидроксида натрия образуется полиметиновое основание *буро-красного* цвета:



Isoniazid

ИЗОНИАЗИД

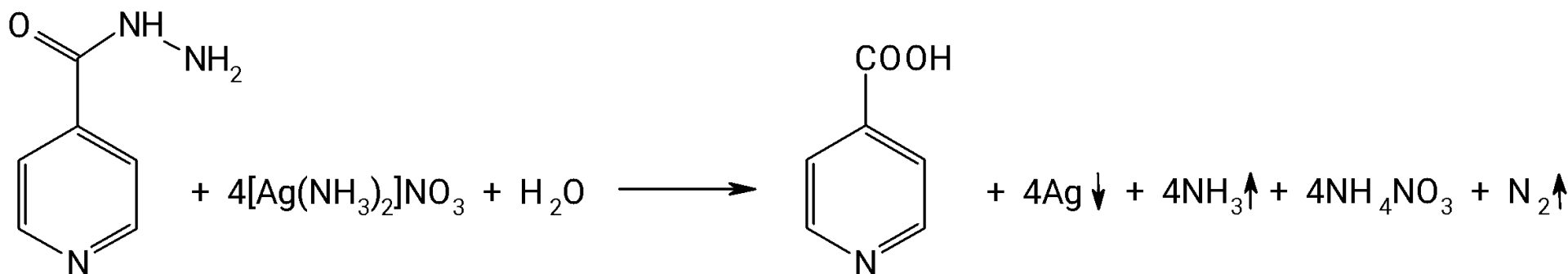
- Реакция щелочного гидролиза: при нагревании с раствором щелочи образуется гидразин, который конденсируют с *n*-диметиламинобензальдегидом в кислой среде. В результате возникает *желто-оранжевое* окрашивание, обусловленное образованием хиноидного катиона:



Isoniazid

ИЗОНИАЗИД

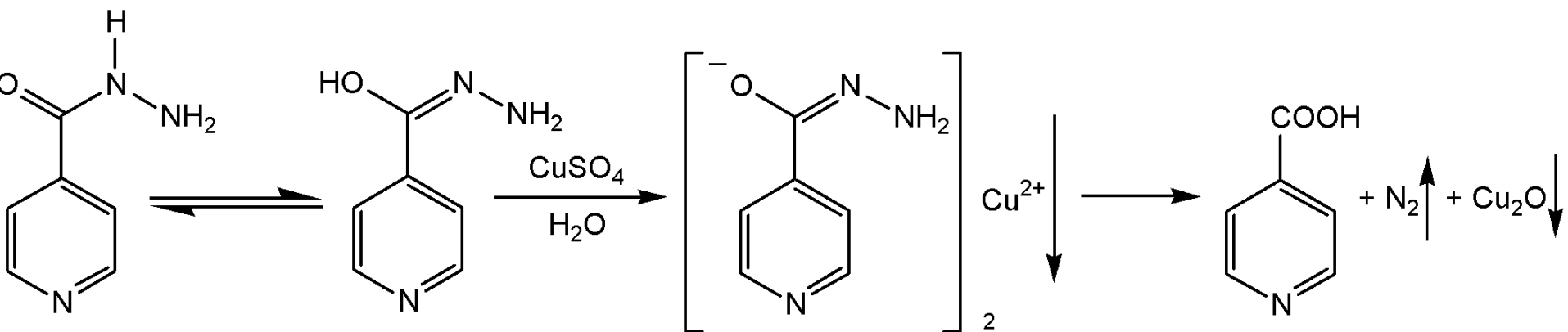
- Реакция «серебряного зеркала»: с аммиачным раствором нитрата серебра выделяется серебро в виде осадка серого цвета или серебряного зеркала:



Isoniazid

ИЗОНИАЗИД

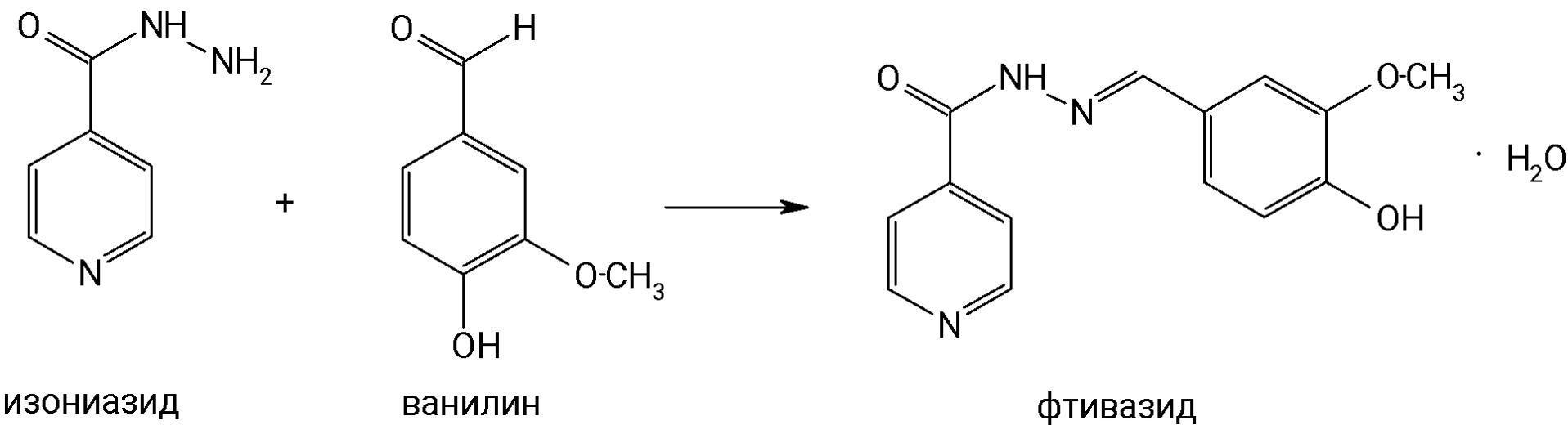
- Реакция комплексообразования: с раствором сульфата меди (II) вначале образуется медная комплексная соль изониазида, затем происходит гидролиз и окисление гидразида солью меди (II). Окраска раствора изменяется от *голубой* до *изумрудно-зеленой* и *грязно-желтой*, наблюдается выделение пузырьков газа (азота), а ион меди (II) восстанавливается до оксида меди (I):



Isoniazid

ИЗОНИАЗИД

- Реакция образования фтивазида: при добавлении горячего раствора ванилина выпадает *желтый* осадок (Т.пл.=227°C):



- Реакция со щелочным раствором нитропруссиды натрия ($\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO} \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$): появляется *оранжевое* окрашивание, которое после добавления хлороводородной кислоты переходит в *вишневое*.

Isoniazid

ИЗОНИАЗИД

ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

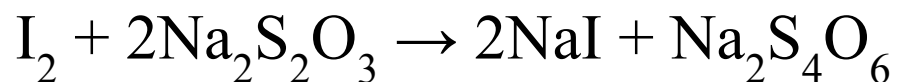
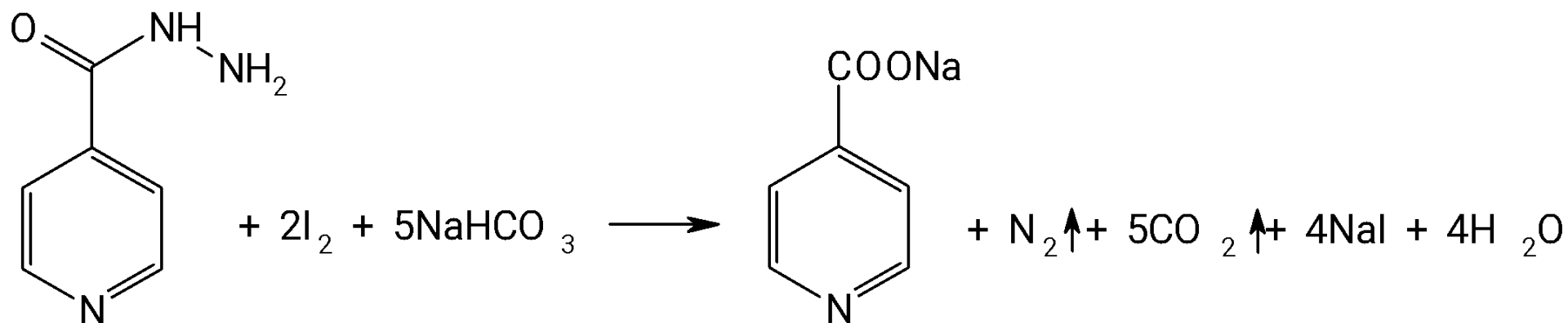
- Кислотность и щелочность, прозрачность и цветность раствора.
- Предельно допустимые количества примесей (хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов).
- Примесь свободного гидразина (не более 0,02%) обнаруживают методом ТСХ.
- Содержание сульфатной золы.

Isoniazid

ИЗОНИАЗИД

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

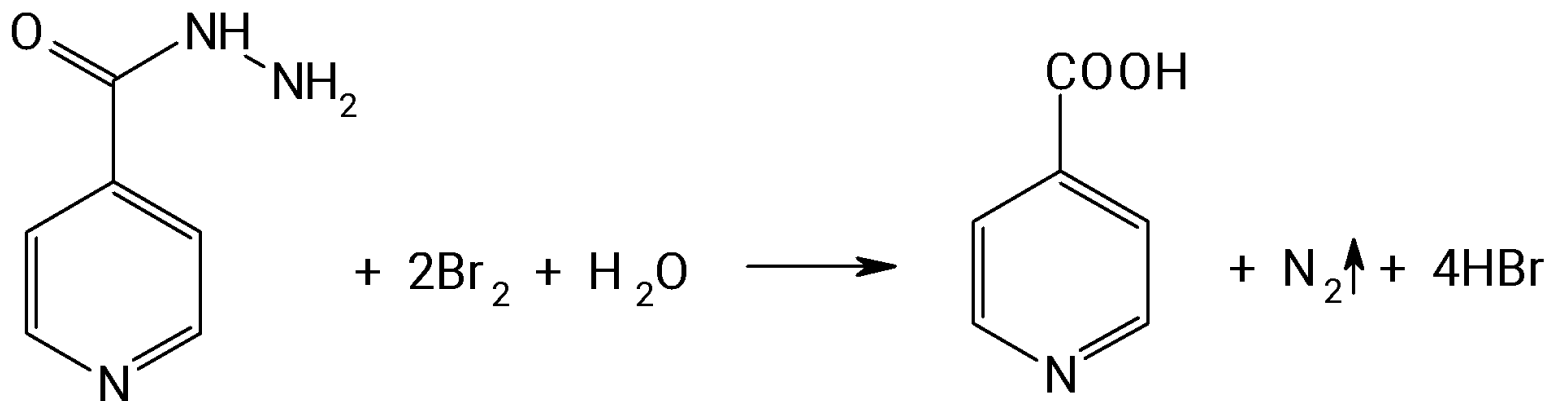
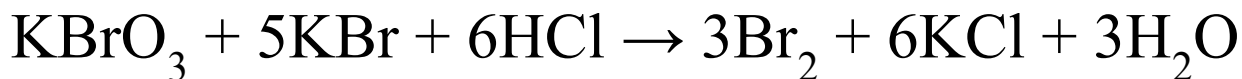
Метод обратной йодометрии: основан на окислении продуктов гидролиза препарата йодом в слабощелочной среде:



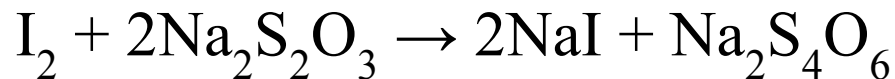
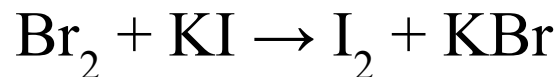
Isoniazid

ИЗОНИАЗИД

Метод обратной броматометрии:



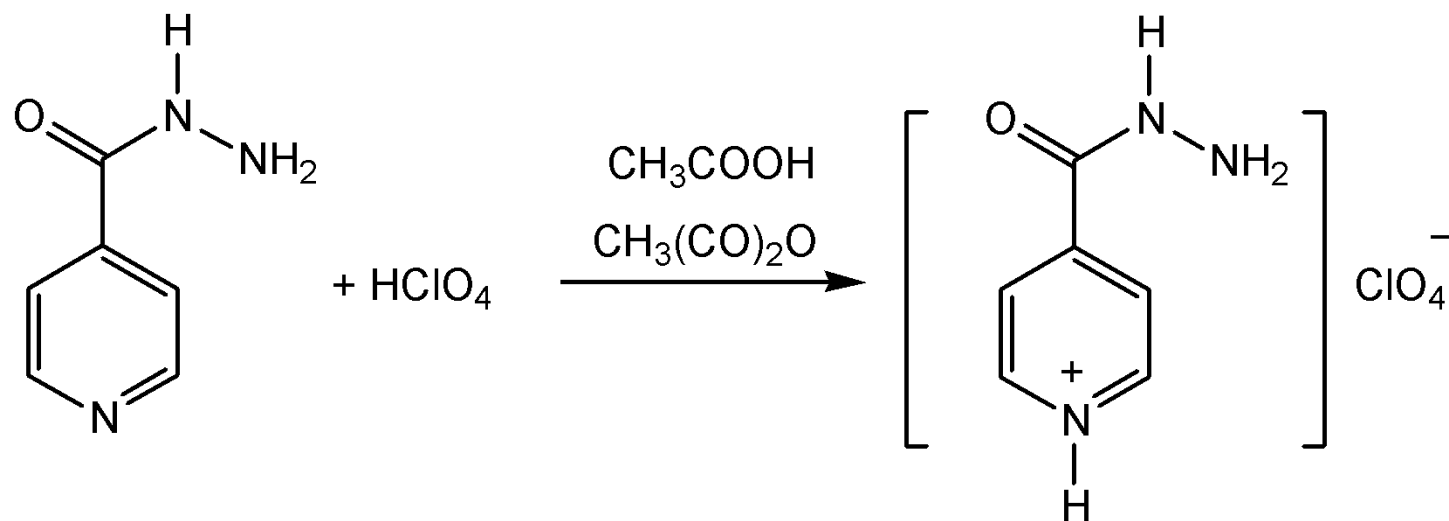
Избыток брома устанавливают иодометрическим методом.



Isoniazid

ИЗОНИАЗИД

Метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида, титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты (кристаллический фиолетовый):

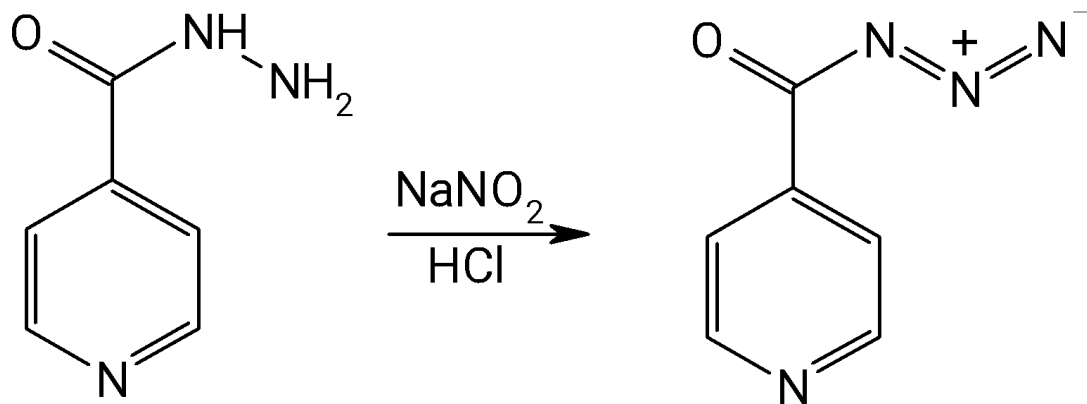


Isoniazid

ИЗОНИАЗИД

Нитритометрия с использованием внутренних индикаторов.

При воздействии на изониазид нитритом натрия происходит образование азида изоникотиновой кислоты:



Isoniazid

ИЗОНИАЗИД

Фотометрический метод основан на образовании изониазида окрашенных продуктов с различными реактивами (*n*-диметиламинобензальдегидом).

Спектрофотометрическое определение можно выполнить по собственному поглощению в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты при 267 нм.

Isoniazid

ИЗОНИАЗИД

ХРАНЕНИЕ

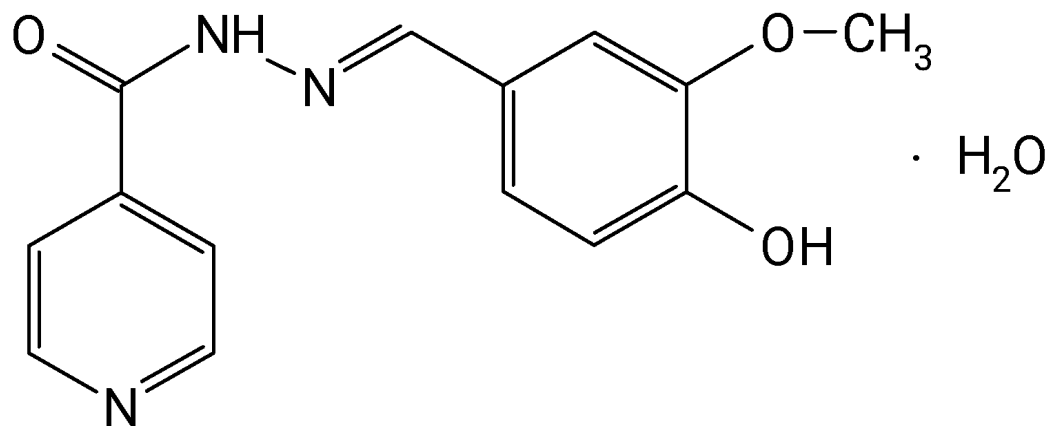
Список Б, в хорошо укупоренной таре, в прохладном, защищенном от света сухом месте.

ПРИМЕНЕНИЕ

Применяют в качестве противотуберкулезного средства внутрь по 0,3 г 2–3 раза в день.

Ftivazide

ФТИВАЗИД



Ftivazide

ФТИВАЗИД

ОПИСАНИЕ

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

РАСТВОРИМОСТЬ

Практически нерастворим в воде, очень мало растворим в этаноле, легко растворим в минеральных кислотах (слабоосновные свойства, за счет третичного азота), растворим в растворах едких щелочей (слабокислотные свойства, за счет фенольного гидроксила).

Ftivazide

ФТИВАЗИД

Подлинность

- ИК-спектроскопия (ИК-спектры, снятые в вазелиновом масле в области $3700-400\text{ см}^{-1}$ должны полностью совпадать с полосами поглощения прилагаемого к ФС спектра по положениям и интенсивностям полос).
- УФ-спектроскопия (УФ-спектр раствора фтивазида в хлороводородной кислоте в области 215-400 нм имеет максимумы поглощения при 229, 274, 309 нм и минимумы поглощения при 247 и 298 нм).

Ftivazide

ФТИВАЗИД

- Реакции на третичный атом азота: с реактивом Зоненштейна (фосфорномолибденовая кислота) выпадает осадок, который при растворении в растворе гидроксида натрия дает интенсивное зеленое окрашивание;
- Реакции на пиридиновый цикл:
- При нагревании смеси раствора препарата, лимонной кислоты и уксусного ангидрида, появляется *красно-фиолетовое* окрашивание.
- После кипячения с 2,4-динитрохлорбензолом в этаноле, охлаждения и добавления раствора гидроксида натрия образуется полиметиновое основание *желто-бурого* цвета.

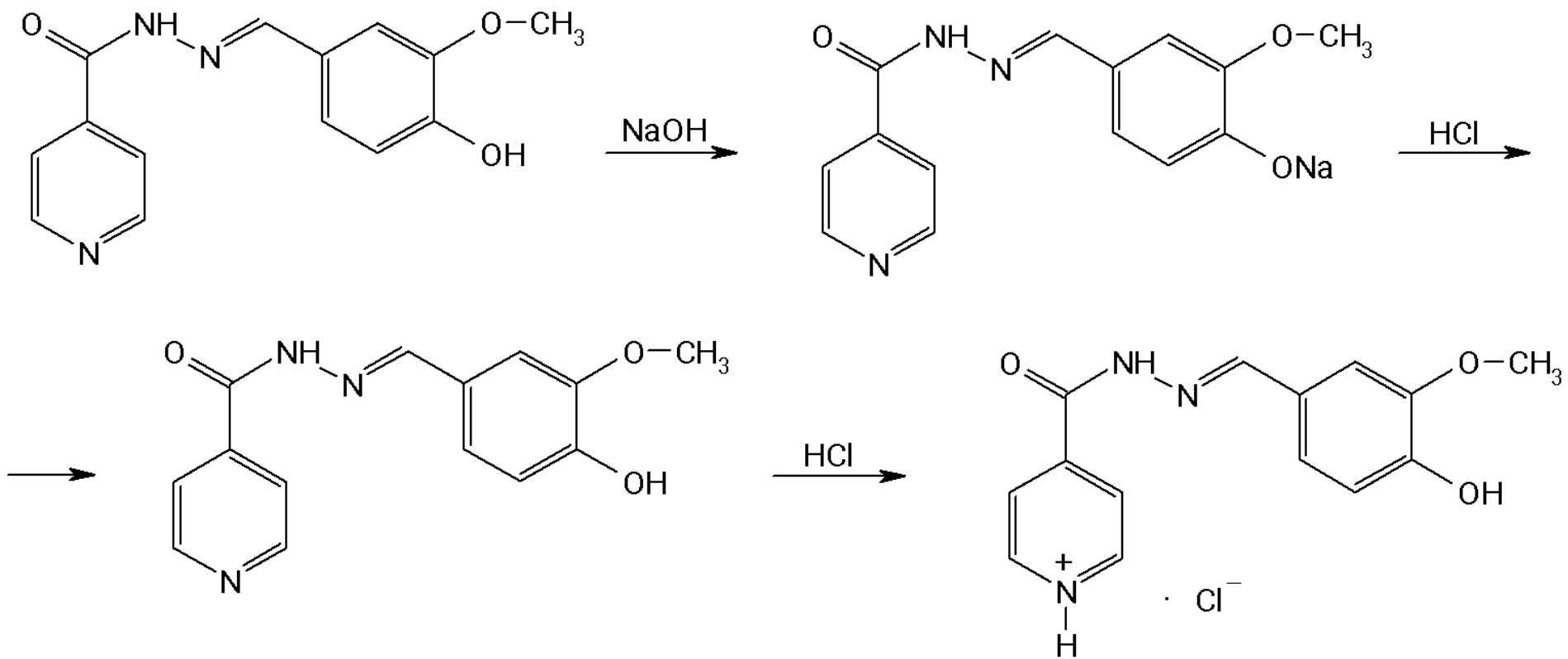
Ftivazide

ФТИВАЗИД

- Реакция с камфорой: при добавлении к раствору препарата концентрированной серной кислоты и камфоры появляется *фиолетовое* окрашивание.
- Реакции образования солей фтивазида: спиртовой раствор фтивазида от добавления раствора щелочи приобретает *оранжево-желтое* окрашивание. Последующее постепенное прибавление раствора хлороводородной кислоты приводит вначале к ослаблению, а затем к усилению окраски (за счет образования четвертичной соли с атомом азота в пиридиновом цикле):

Ftivazide

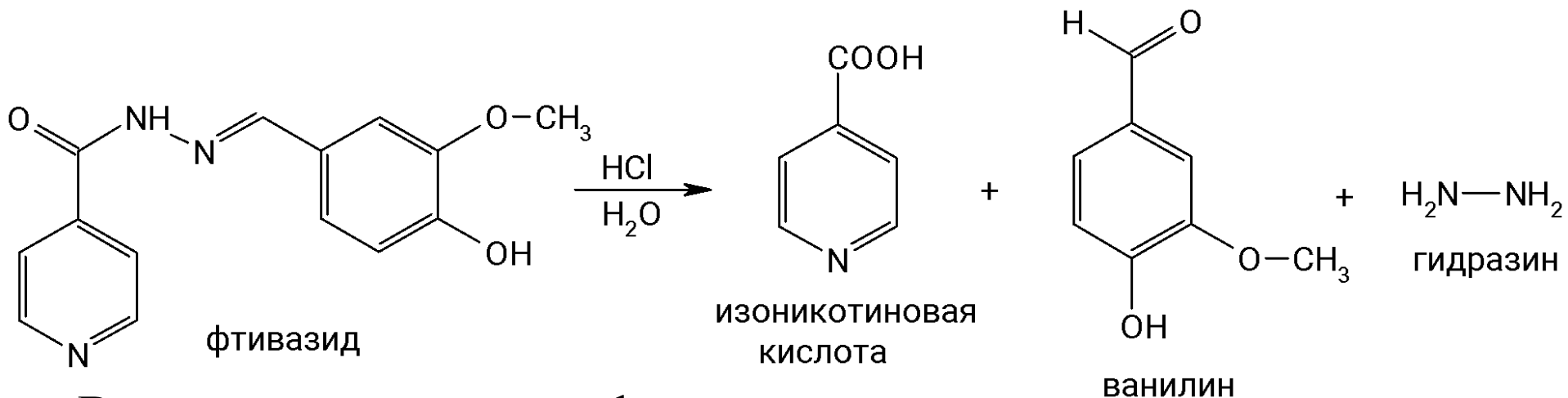
ФТИВАЗИД



Ftivazide

ФТИВАЗИД

- Реакция обнаружения ванилина: при нагревании раствора фтивазида в разведенной хлороводородной кислоте происходит его гидролиз с образованием гидразина, изоникотиновой кислоты и ванилина, который можно обнаружить по характерному запаху:



- Ванилин можно идентифицировать с помощью химических реакций на альдегиды с использованием в качестве реактивов первичных ароматических аминов.

Ftivazide

ФТИВАЗИД

ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

- ПДК примесей (хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов).
- Примесь гидразида изоникотиновой кислоты обнаруживают нитритометрическим методом, примесь ванилина — нейтрализацией 0,05 М раствором гидроксида натрия водного извлечения по фенолфталеину.
- Содержание сульфатной золы.
- Потеря в массе при высушивании.

Ftivazide

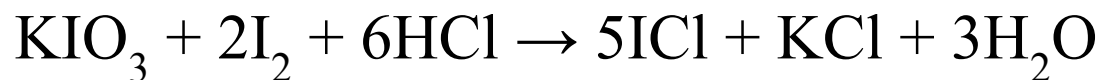
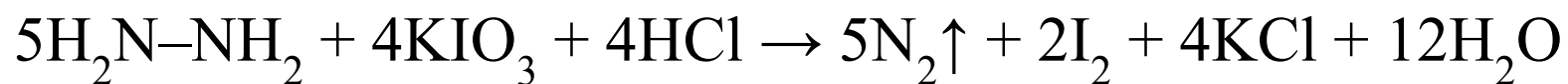
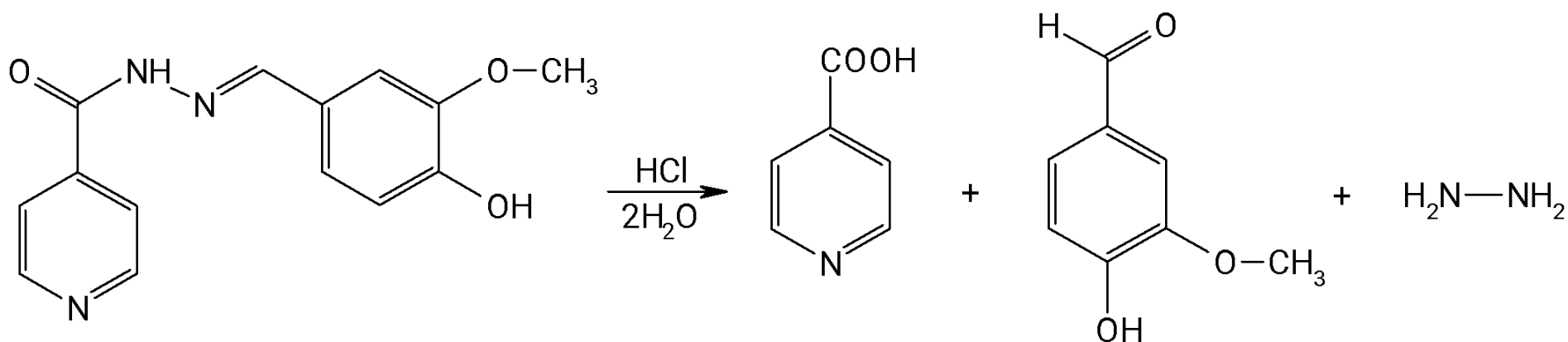
ФТИВАЗИД

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Йодатометрический метод: после предварительного гидролиза в солянокислой среде. Выделяющийся при гидролизе гидразин окисляют йодатом калия в присутствии хлороформа. Образующийся йод извлекают хлороформом. При последующем титровании йод превращается в бесцветный йода хлорид (слой хлороформа обесцвечивается):

Ftivazide

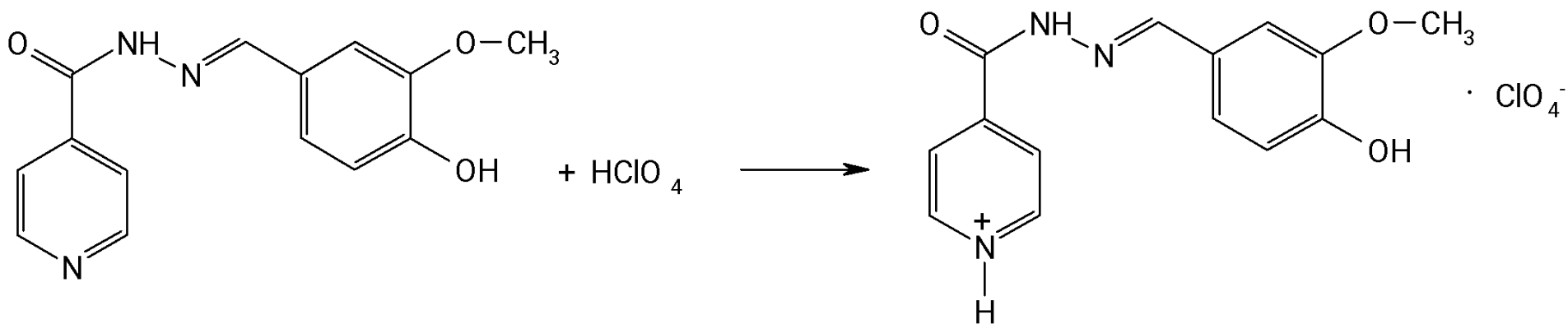
ФТИВАЗИД



Ftivazide

ФТИВАЗИД

Метод неводного титрования в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (2:30), титрант 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый):



Ftivazide

ФТИВАЗИД

Фотометрический метод основан на образовании фтивазида окрашенных продуктов с различными реактивами.

Спектрофотометрическое определение можно выполнить по собственному поглощению в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты при 274 нм.

Ftivazide

ФТИВАЗИД

ХРАНЕНИЕ

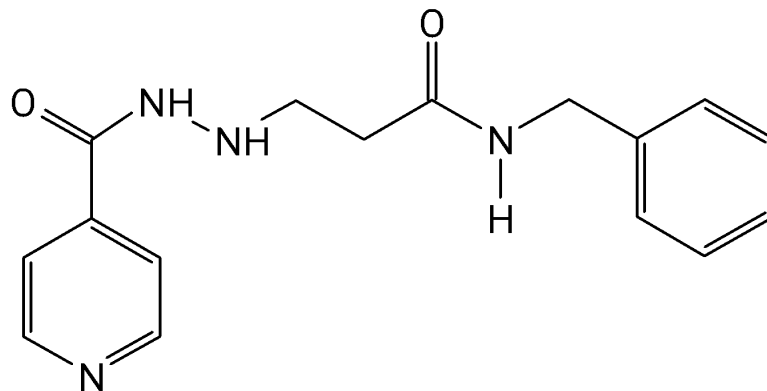
Список Б, в хорошо укупоренной таре, в прохладном, защищенном от света сухом месте.

ПРИМЕНЕНИЕ

Применяют в качестве противотуберкулезного средства внутрь по 0,3 г 2–3 раза в день.

Nialamide

НИАЛАМИД



ОПИСАНИЕ

Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок, горького вкуса, без запаха.

РАСТВОРИМОСТЬ

Мало растворим в воде, умеренно растворим в этаноле, мало растворим в хлороформе, легко растворим в минеральных кислотах.

Nialamide

НИАЛАМИД

Подлинность

- Т.пл. 151–153 °С
- УФ-спектроскопия (раствор ниамида в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимум поглощения при 267 нм и минимум поглощения при 236 нм. Удельный показатель поглощения 0,002% раствора ниамида в хлороводородной кислоте равен 185-195).
- Реакция на пиридиновый цикл: при нагревании на кипящей водяной бане с уксусным ангидридом в присутствии лимонной кислоты; смесь приобретает *вишневое* окрашивание.

Nialamide

НИАЛАМИД

ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

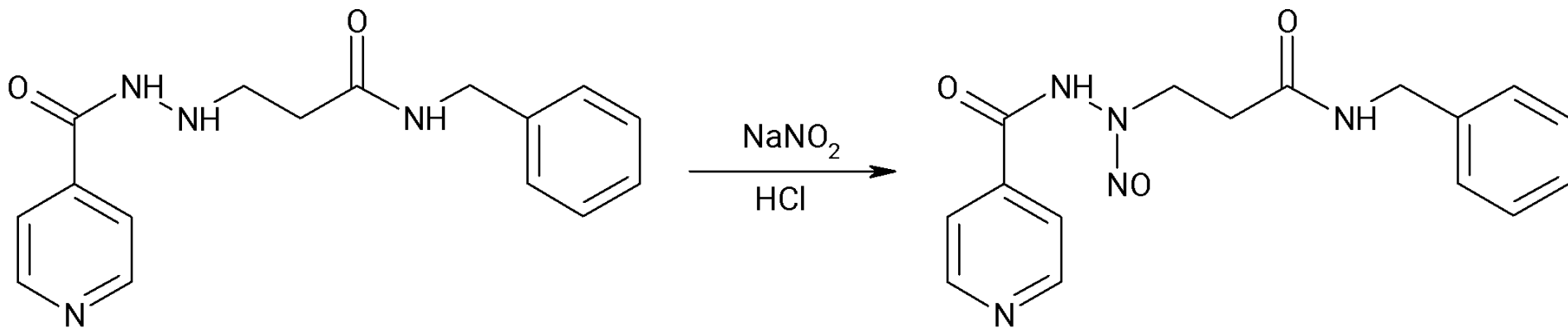
- ПДК примесей (хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов).
- Посторонние примеси (не более 1%) обнаруживают методом ТСХ.
- Содержание сульфатной золы.

Nialamide

НИАЛАМИД

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- **Нитритометрический метод:** основан на образовании нитрозопроизводного ниаламида (индикаторная смесь: тропеолина 00 и метиленового синего).



Nialamide

НИАЛАМИД

- **Фотометрический метод** основан на образовании фтивазида окрашенных продуктов с различными реактивами.
- **Спектрофотометрическое определение** можно выполнить по собственному поглощению в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты при 267 нм.

Nialamide

НИАЛАМИД

ХРАНЕНИЕ

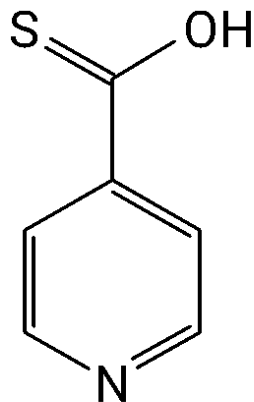
Список Б, в хорошо укупоренной таре, в прохладном, защищенном от света сухом месте.

ПРИМЕНЕНИЕ

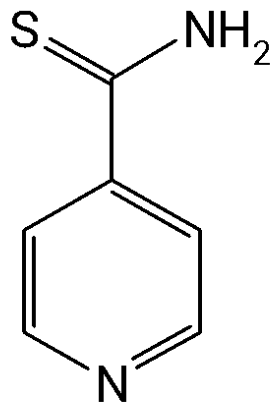
Ниаламид применяют в психиатрической практике при депрессивных состояниях различных форм в виде таблеток (драже) по 0,025 г.

ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОАМИДА ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

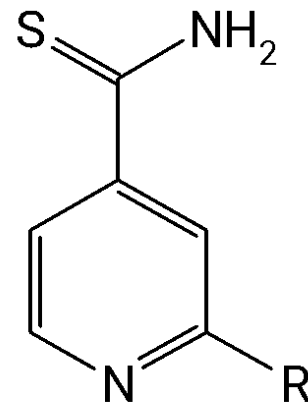
Противотуберкулезную активность проявляют производные тиюизоникотиновой кислоты, а именно тиюамида изоникотиновой кислоты — этионамид и протионамид.



ТИОИЗОНИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА



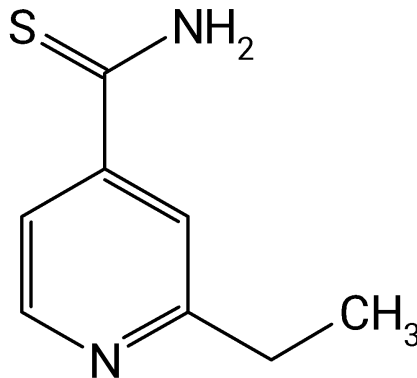
ТИОИЗОНИКОТИНАМИД
(тиоамид изоникотиновой кислоты)



общая формула

Ethionamide

ЭТИОНАМИД



ОПИСАНИЕ

Желтый кристаллический порошок с легким запахом сульфидов.

РАСТВОРИМОСТЬ

Практически нерастворим в воде, растворим в этаноле и метаноле, мало растворим в эфире и хлороформе.

Ethionamide

ЭТИОНАМИД

Подлинность

- Т. пл. 158–164 °С.
- ИК-спектроскопия: ИК-спектры, снятые в области 4000-625 см⁻¹ должны полностью совпадать с полосами поглощения спектра сравнения или спектра стандартного образца по положениям и интенсивностям полос.
- УФ-спектроскопия: УФ-спектры растворов с концентрацией 10 мкг/мл в этаноле в области 230-360 нм имеют максимумы поглощения при 290 нм. Оптическая плотность при длине волны около 290 нм приблизительно равна 0,42. В 0,1 М растворе хлороводородной кислоты два максимума – при 230 и 278 нм.

Ethionamide

ЭТИОНАМИД

- Реакции на третичный атом азота:
- С реактивом Зоненштейна (фосфорномолибденовая кислота) выпадает *желтый* осадок, который через некоторое время приобретает сине-зеленое окрашивание вследствие восстановления молибденовой кислоты;
- С реактивом Шейблера (фосфорновольфрамовая кислота) выпадает *белый* осадок.

Ethionamide

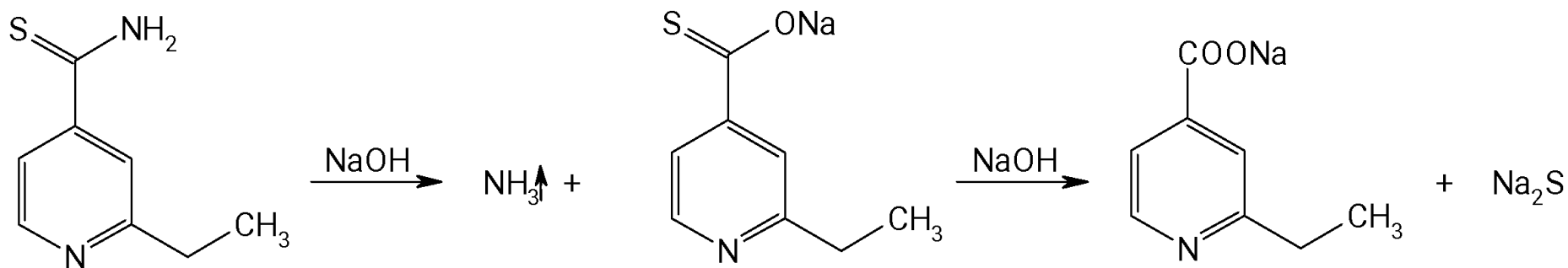
ЭТИОНАМИД

- Реакции на пиридиновый цикл:
- При нагревании на кипящей водяной бане с уксусным ангидридом в присутствии лимонной кислоты; смесь приобретает *вишневое* окрашивание.
- После нагревания до плавления в пробирке сухой смеси этионамида (0,05 г) и 2,4-динитрохлорбензола (0,1 г), последующего охлаждения и добавления спиртового раствора гидроксида калия появляется *красное* или *оранжево-красное* окрашивание.

Ethionamide

ЭТИОНАМИД

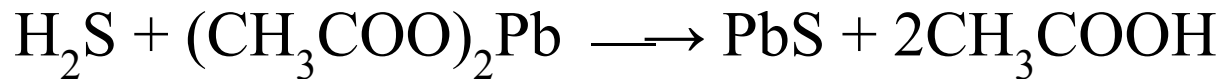
- Реакция с раствором гидроксида натрия: при нагревании выделяется аммиак.



Ethionamide

ЭТИОНАМИД

- Реакция на органически связанную серу: при нагревании смеси этионамида с хлороводородной кислотой выделяющиеся пары сероводорода окрашивают в *черный* цвет бумагу, пропитанную раствором ацетата свинца:



- Образующийся при последующем нагревании сульфид-ион обнаруживают с помощью раствора нитропруссид натрия (*красно-фиолетовое* окрашивание).

Ethionamide

ЭТИОНАМИД

ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

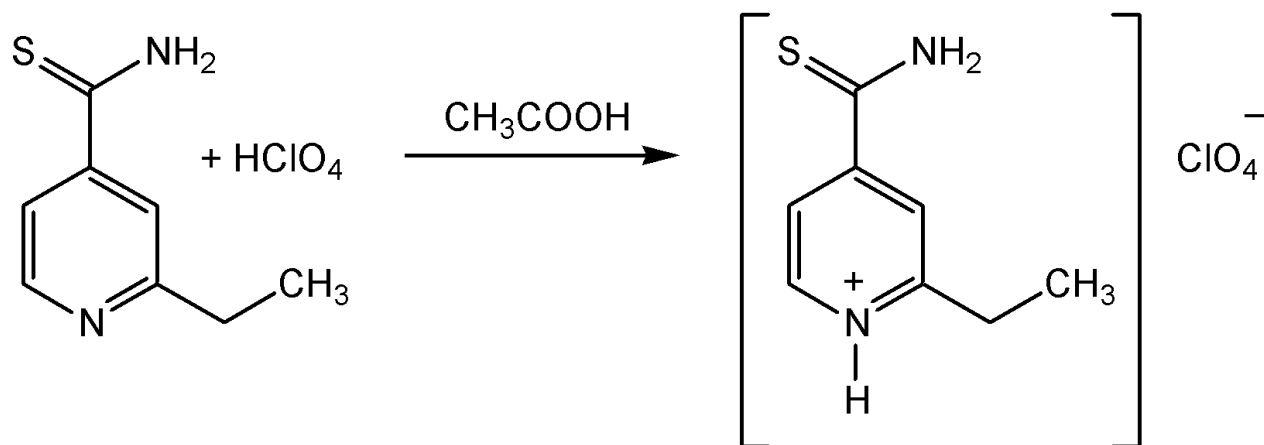
- Посторонние примеси (не более 0,5%) определяют методом ТСХ, используя в качестве сорбента силикагель, подвижной фазы – смесь хлороформа и метанола (90:10). Детектируют пятна на хроматограмме УФ-светом (254 нм).
- ПДК примесей (хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов).
- Содержание сульфатной золы.
- Потеря в массе при высушивании.

Ethionamide

ЭТИОНАМИД

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метод неводного титрования: в среде ледяной уксусной кислоты, титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый).



Спектрофотометрический метод при длине волны 290 нм (растворитель метанол), сравнивая со стандартным образцом.

Ethionamide

ЭТИОНАМИД

ХРАНЕНИЕ

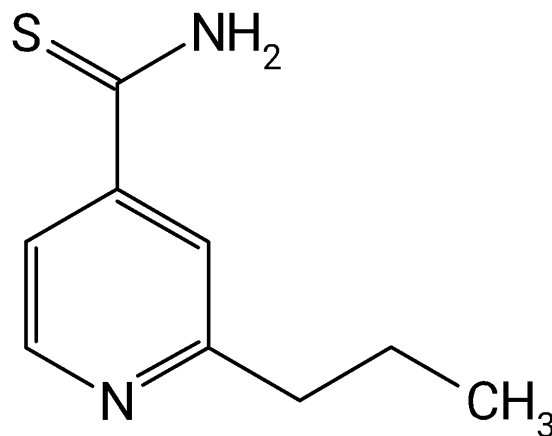
Список Б, в плотно укупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги, при температуре не выше 30°C. Под действием света этионамид темнеет. Его растворы устойчивы при рН 3-6, в более кислой или щелочной среде он гидролизуется.

ПРИМЕНЕНИЕ

Противотуберкулезное средство. Назначают для лечения различных форм туберкулеза внутрь в виде таблеток и драже по 0,25 г.

Protionamide

ПРОТИОНАМИД



ОПИСАНИЕ

Желтый кристаллический порошок без запаха или почти без запаха.

РАСТВОРИМОСТЬ

Практически нерастворим в воде, растворим в этаноле и метаноле, мало растворим в эфире и хлороформе.

Protonamide

ПРОТИОНАМИД

Подлинность

- Т. пл. 140–143 °С.
- ИК-спектроскопия: ИК-спектры, снятые в области 4000-625 см⁻¹ должны полностью совпадать с полосами поглощения спектра сравнения или спектра стандартного образца по положениям и интенсивностям полос.
- УФ-спектроскопия: УФ-спектры растворов с концентрацией 10 мкг/мл в этаноле в области 230-360 нм имеют максимумы поглощения при 291 нм. Оптическая плотность при длине волны около 290 нм приблизительно равна около 0,78.

Protionamide

ПРОТИОНАМИД

- Реакции на третичный атом азота.
- Реакция на пиридиновый цикл.
- Реакция с раствором гидроксида натрия: при нагревании выделяется аммиак.
- Реакция на органически связанную серу.

Protionamide

ПРОТИОНАМИД

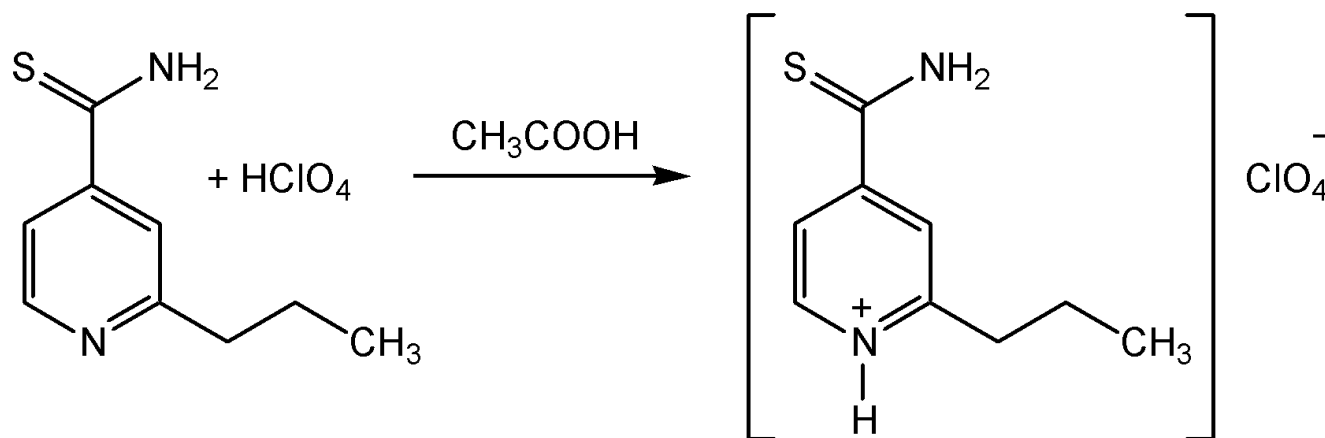
ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

- Посторонние примеси (не более 0,5%) определяют методом ТСХ, используя в качестве сорбента силикагель, подвижной фазы – смесь хлороформа и метанола (90:10). Детектируют пятна на хроматограмме УФ-светом (254 нм).
- ПДК примесей (хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов).
- Содержание сульфатной золы.
- Потеря в массе при высушивании.

Protonamide ПРОТИОНАМИД

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метод неводного титрования: в среде ледяной уксусной кислоты, титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый).



Protionamide

ПРОТИОНАМИД

ХРАНЕНИЕ

Список Б, в плотно укупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги.

ПРИМЕНЕНИЕ

Противотуберкулезное средство. Назначают для лечения различных форм туберкулеза внутрь в виде таблеток и драже по 0,25 г.