

С.Д.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

Школа Фармации

Дисциплина: Фармацевтическая химия

СРС на тему: Производные изоникотиновой кислоты: изониазид

Выполнила: Табусова Алия

Курс: 4

Группа: ФА14-002-1

Проверила: д.фарм.наук Келимханова С.Е.

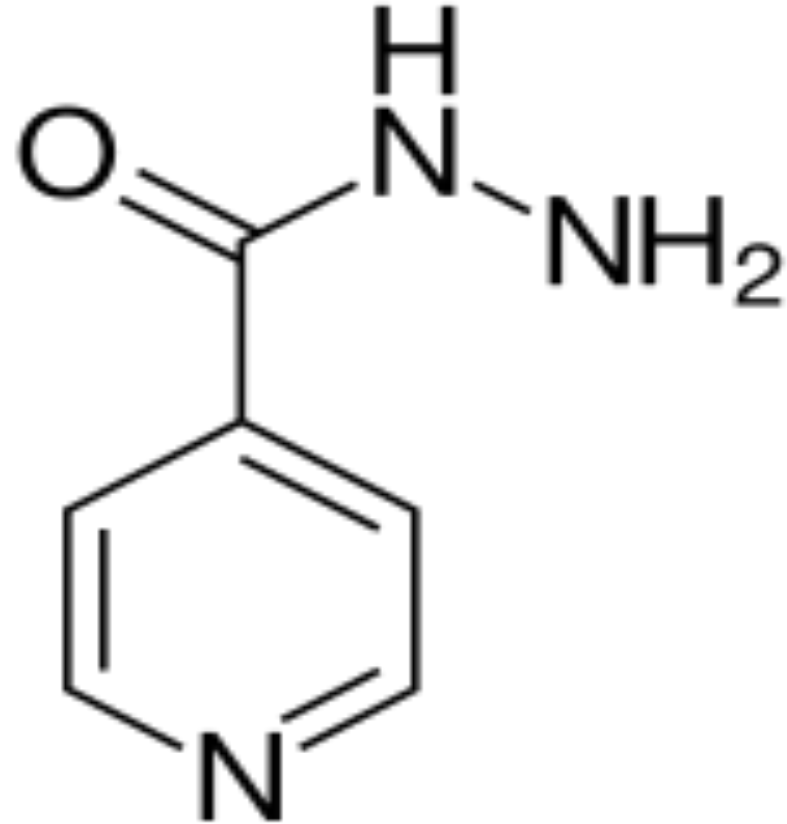
Алматы, 2017-2018 гг.

План

- Введение
- Свойства
- Идентификация
- Количественное определение
- Хранение
- Применение
- Список используемой литературы

Введение

- **Изониазид** (тубазид) — лекарственное средство, противотуберкулёзный препарат (ПТП), гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК).
- Лат. название: **Isoniazid**
- М.м. 137,14
- Бруто формула: $C_6H_7N_3O$
- Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0% $C_6H_7N_3O$ в пересчете на сухое вещество.



Пиридин-4-карбогидразид

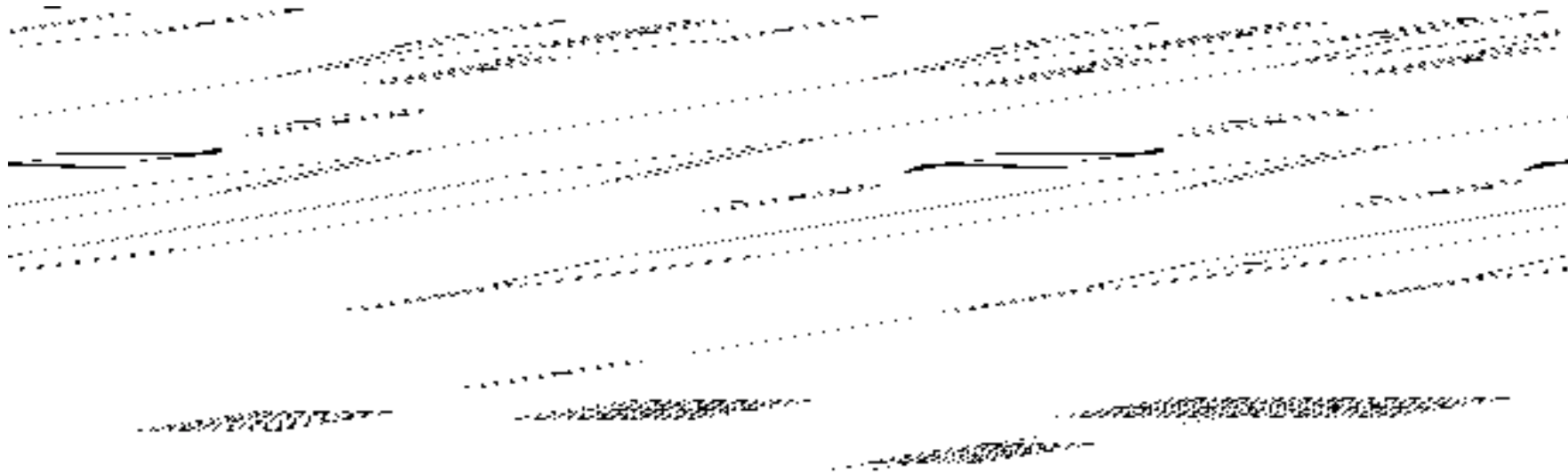
Физические свойства препарата:

- Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 170-174°C
- Изониазид легко растворим в воде 1:1 до 10,
- умеренно растворим в этаноле 1:30 до 100
- очень мало растворим в хлороформе 1: 1000 до 10 000



Таутомерия

- Лекарственные вещества, производные изоникотиновой кислоты, обладают способностью к таутомерным превращениям:



- При этом они могут проявлять в растворах как кислотные, так и основные свойства, которые характеризуются константами ионизации. Так, например, изониазид при рН ниже 1,6 проявляет себя в растворе как основание, а при рН 13,15 и выше — как кислота. В области значений рН от 6,6 до 8,1 на 99% изониазид будет находиться в неионизированной форме.

Получение:

- Изониазид получают, превращая изоникотиновую кислоту в хлорангидрид, а затем в этиловый эфир. Последний сочетают с гидразином:

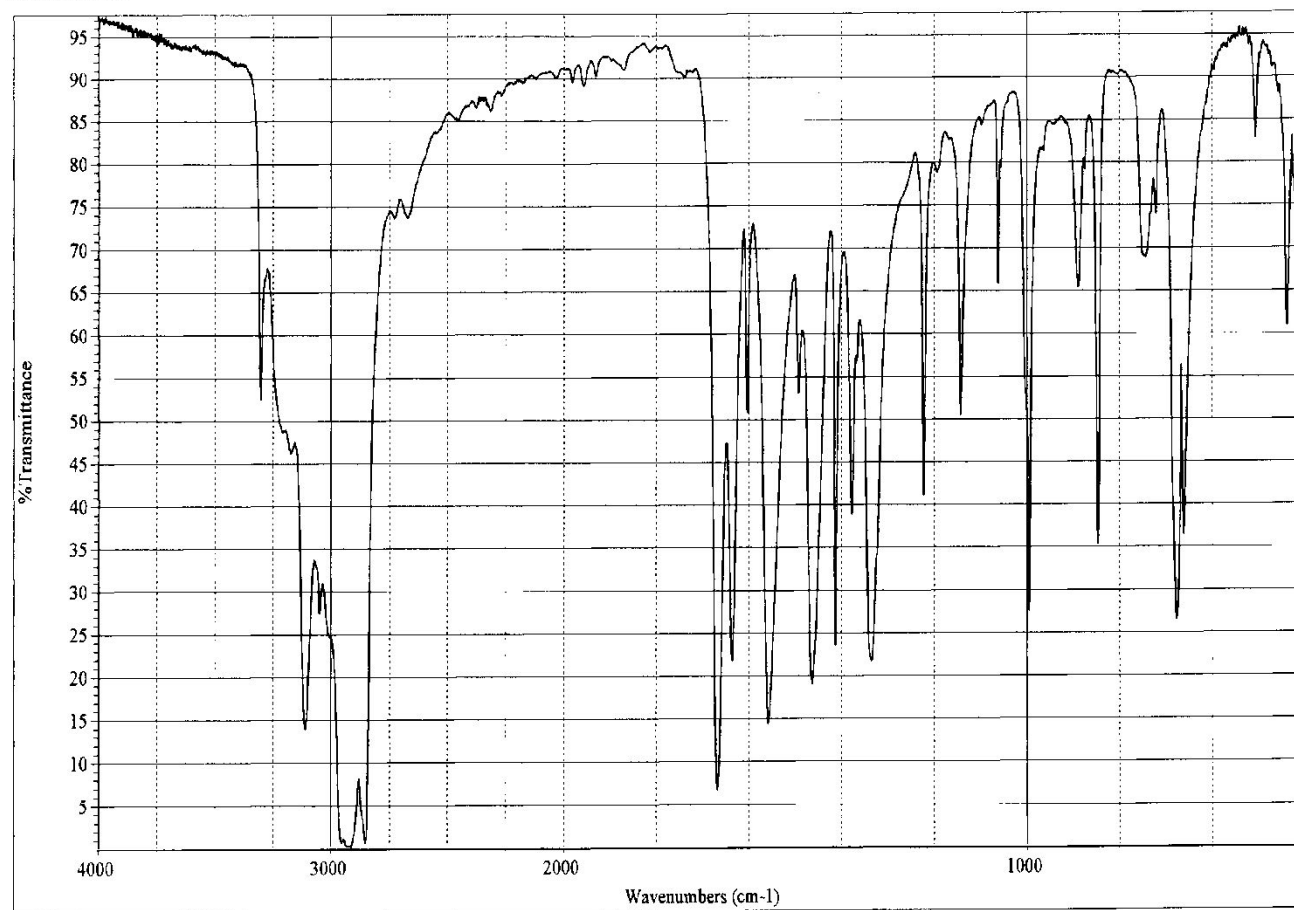


Идентификация:

- Температура плавления . От 170-174 °С (ГФ РК)
- Устанавливают по ИК-спектрам, снятым в вазелиновом масле, в области 3700-400 см(-1). Они должны полностью совпадать с полосами поглощения прилагаемого к ФС спектра по положениям и интенсивностям полос. (ГФ РК)
- В ФС включены способы идентификации производных изоникотиновой кислоты по УФ-спектрам поглощения. 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.

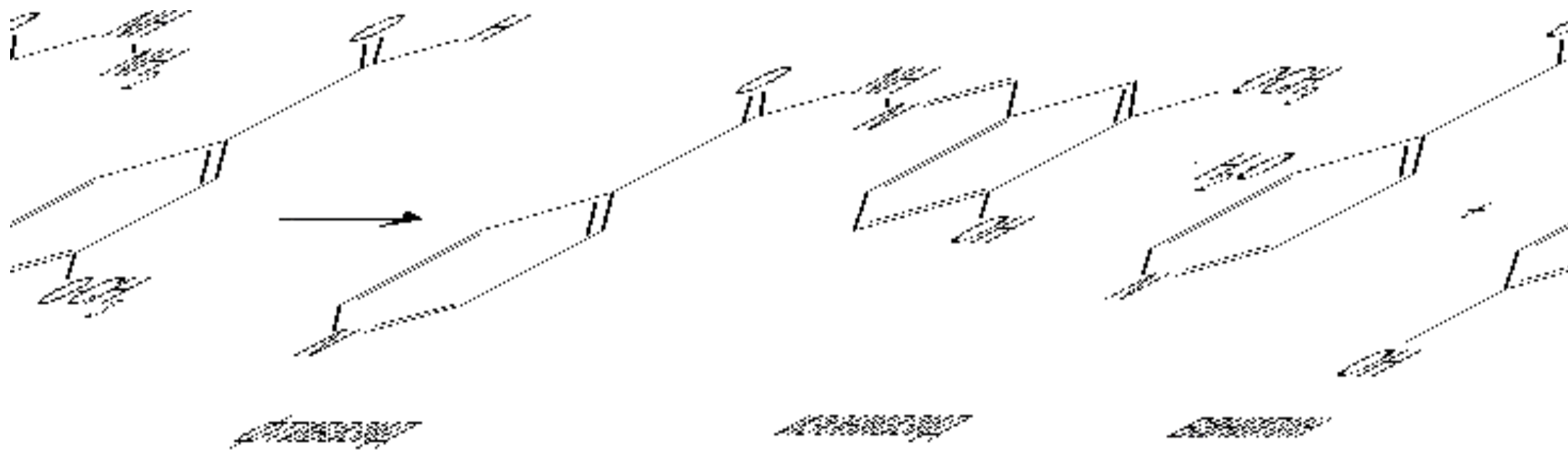
ИЗОНИАЗИД

ПАСТА С ВАЗЕЛИНОВЫМ МАСЛОМ



Образование фтивазида (ГФ РК)

- Изониазид идентифицируют по образованию фтивазида при добавлении горячего раствора ванилина (см. схему синтеза фтивазида). Образующийся при стоянии желтый осадок после перекристаллизации из этанола и высушивания должен иметь температуру плавления от 226-231°C.

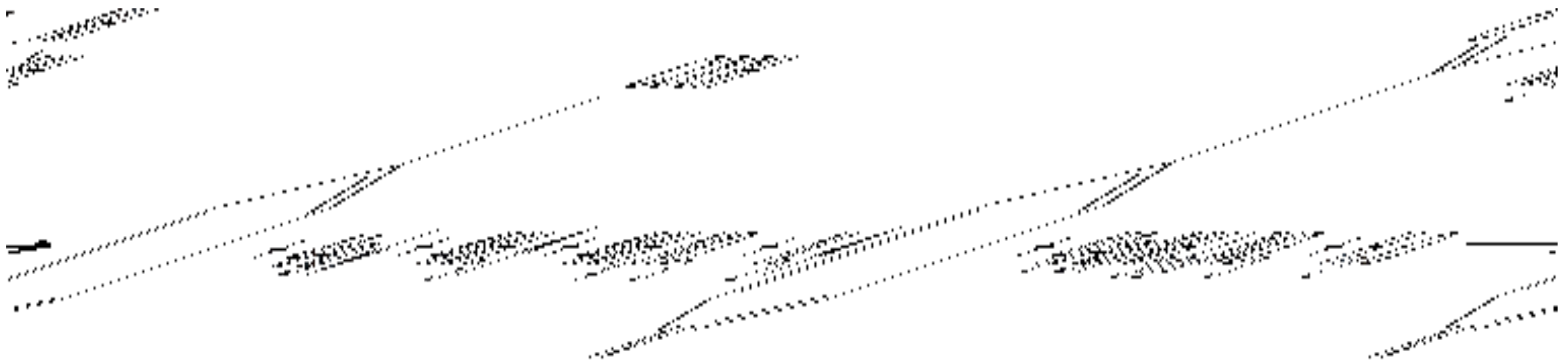


Качественные реакции на пиридиновый ЦИКЛ.

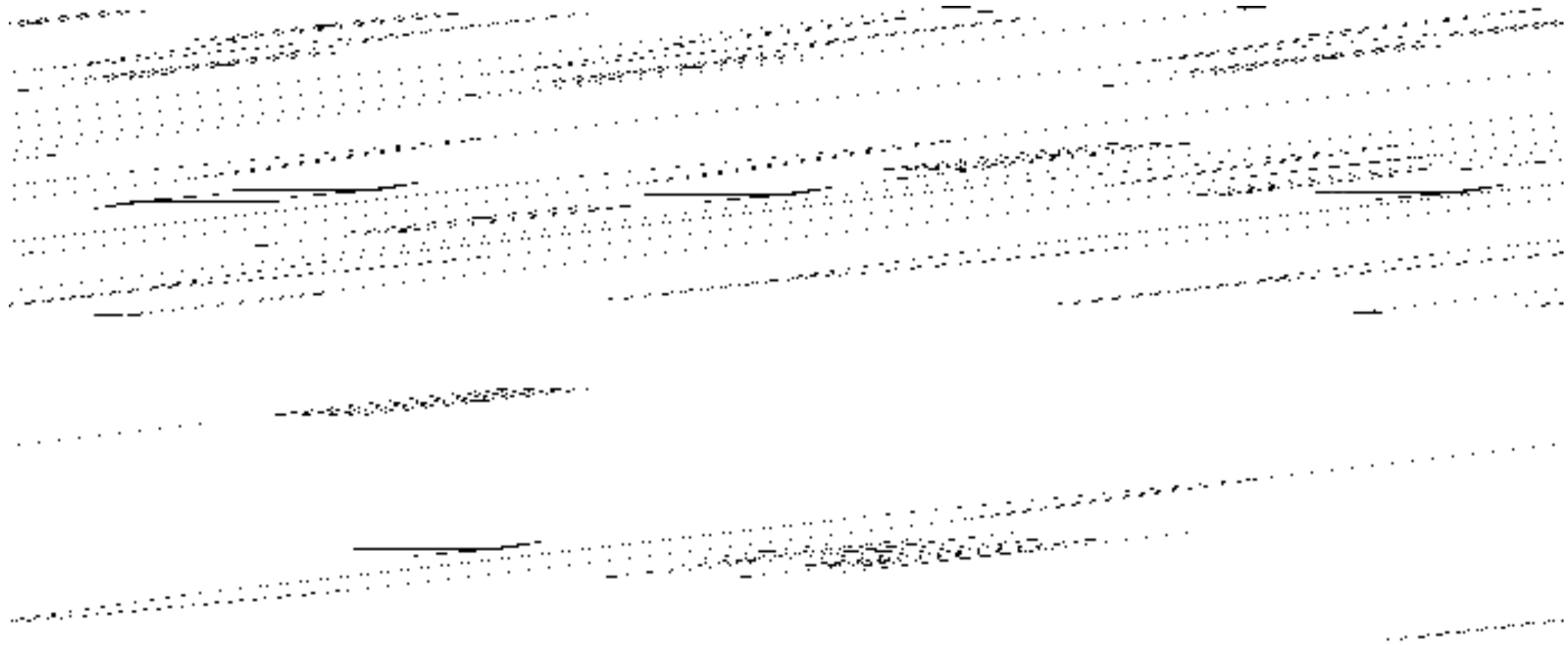
- Подлинность производных изоникотиновой кислоты устанавливают, используя в качестве реактива **2,4-динитрохлорбензол**. После кипячения лекарственного вещества и реактива в этаноле, охлаждения и добавления раствора гидроксида натрия появляется **буро-красное** (изониазид) окрашивание, усиливающееся или изменяющееся при стоянии.
- Известны и другие цветные реакции на производные изоникотиновой кислоты. В качестве реактивов используются:
 1. нингидрин в присутствии гидроксида натрия,
 2. разведенная серная или хлороводородная кислота,
 3. концентрированная серная кислота,
 4. смесь камфоры или тимола с концентрированной серной кислотой,
 5. раствор дихромата калия в разведенной серной кислоте.
- Как и другие соединения третичного азота, производные изоникотиновой кислоты образуют окрашенные осадки с раствором фосфорномолибденовой кислоты и некоторыми другими осадительными (общеалкалоидными) реактивами.

Для испытания подлинности изониазида используют восстановительные свойства, обусловленные наличием **остатка гидразина**.

- При взаимодействии изониазида с аммиачным раствором нитрата серебра выделяется серого цвета осадок, а при нагревании на стенках сосуда осаждается серебро, т. е. происходит реакция «серебряного зеркала»:

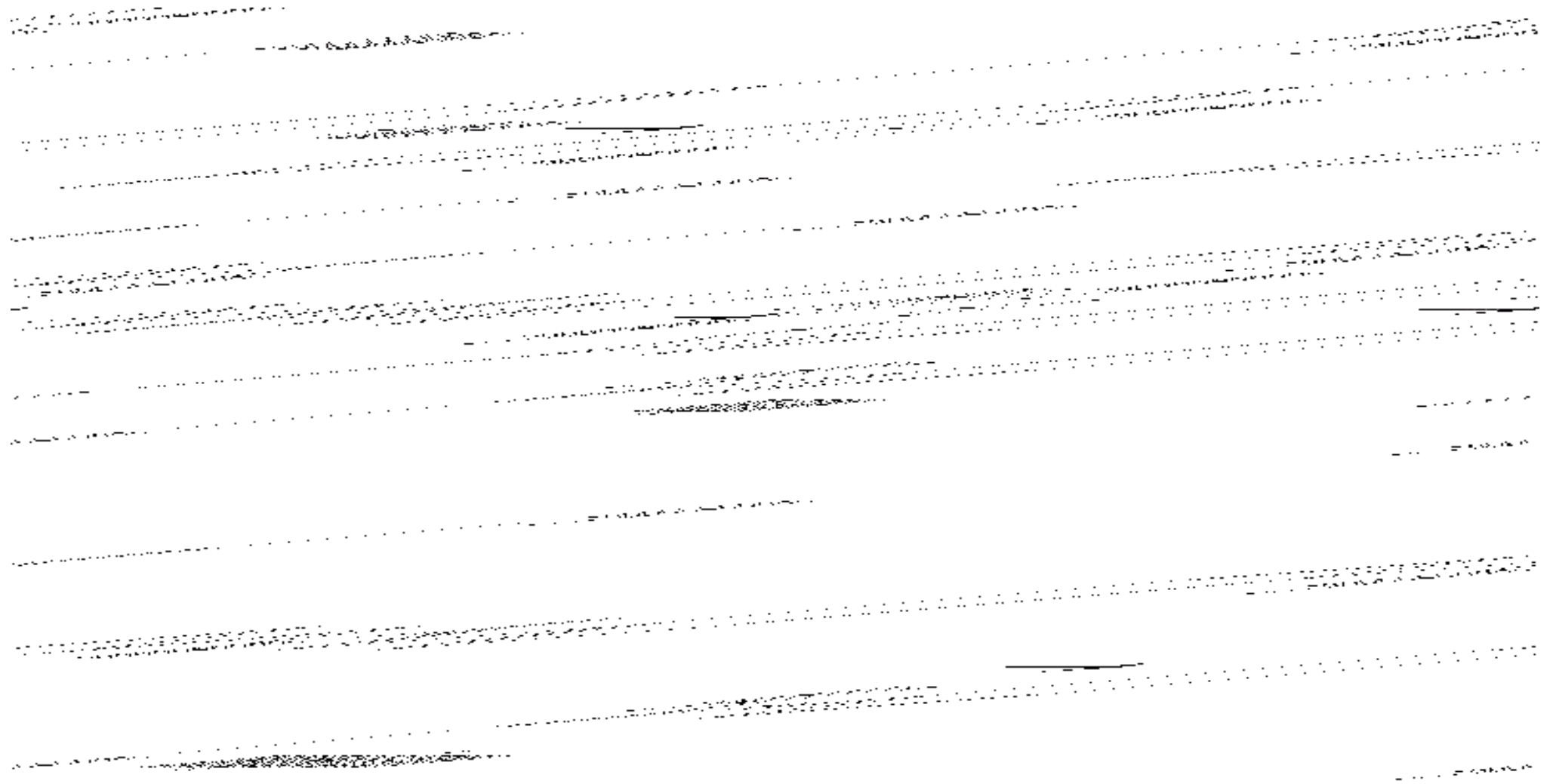


- Идентифицировать изониазид можно также по характерной цветной реакции с раствором сульфата меди (II). Вначале образуется медная комплексная соль изониазида (голубого цвета), а затем происходит гидролиз и окисление гидразида солью меди (II), что сопровождается изменением окраски раствора от голубой до изумрудно-зеленой и грязно-желтой. Наблюдается выделение пузырьков газа (азота), а ион меди (II) восстанавливается до оксида меди (I):



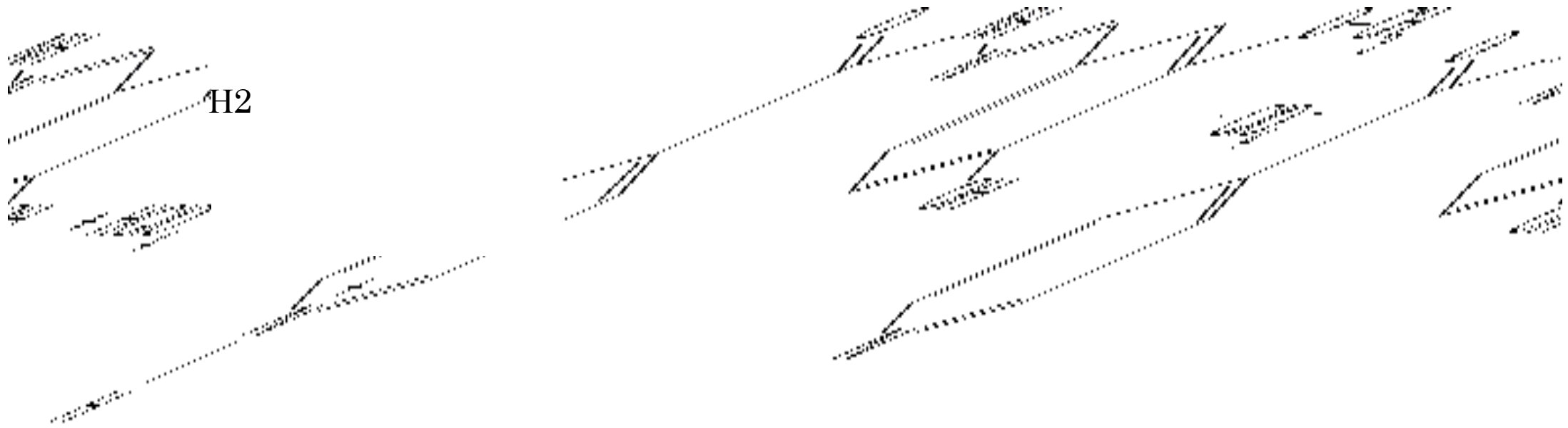
Реакция на гидразин

- Гидразин, образующийся при щелочном гидролизе изониазида, обнаруживают цветной реакцией с «-диметиламино- бензальдегидом в кислой среде. Возникает желто-оранжевая окраска, обусловленная конденсацией альдегида и гидразина с образованием хиноидного катиона:



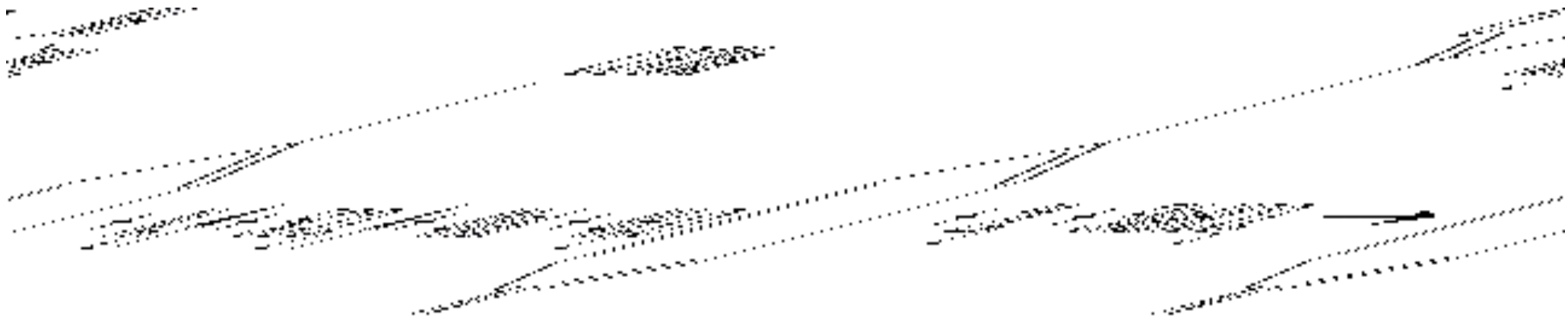
Количественное определение метод -1:

- Количественное определение изониазида и фтивазида выполняют методом неводного титрования 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый). Изониазид предварительно растворяют в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида.



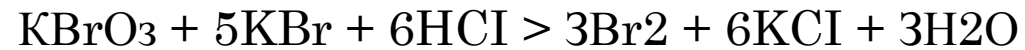
Количественное определение метод- 2:

- Ряд методик количественного определения изониазида основан на окислении продуктов гидролиза, например при использовании йодометрии. Окисление ведут йодом в слабощелочной среде:



Количественное определение метод- 3(ГФ РК)

- Броматометрическим методом в солянокислой среде:
- Изониазид растворяют в воде, прибавляют HCl и KBr
- Индикатор: метиловый красный.
- Титрант: Калия бромат- KBrO₃. Титруют до исчезновения красной окраски.



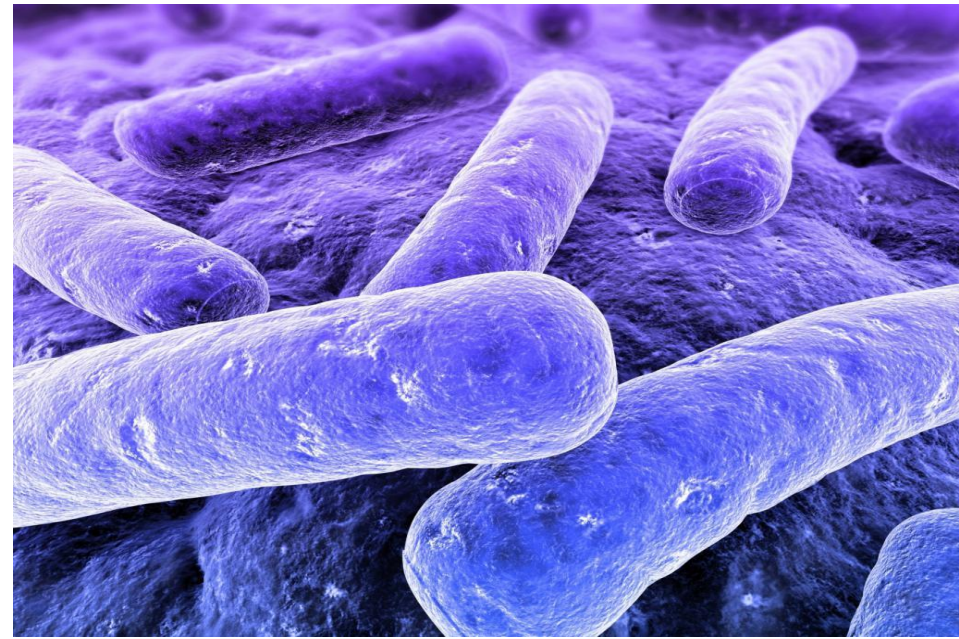
Хранение

- Хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре, в прохладном, защищенном от света, сухом месте.



Применение

- Показан для лечения туберкулёза всех форм локализации. Применяется в составе комбинированных схем лечения, совместно со стрептомицином, рифампицином, пирразинамидом и этамбутолом.
- Дозировка: 0,3 г.



Список используемой литературы

- Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 2. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2009. стр 243-244
- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2-х ч: учебное пособие, 3-е изд., перераб. и доп.-М.: МЕДпресс-информ., 2009. стр 455-461
- Арзамасцев А.П. Фармацевтическая химия: учебное пособие, 3-е изд., испр.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
- <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%B7%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%B0%D0%B7%D0%B8%D0%B4>

Спасибо за внимание!
Будьте здоровы!

