

O hidrazidu izonikotinske kiseline i o nekim srodnim spojevima

Barković, D.

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1955, 11, 47 - 55**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:334062>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



FARMACEUTSKI GLASNIK

Glasilo Farmaceutskog društva Hrvatske

GOD. XI.

ZAGREB, FEBRUAR 1955.

BR. 2

Sadržaj: NAUČNO-PRAKTIČNI DIO: D. Barković: O hidrazidu izonikotinske kiseline i o nekim srodnim spojevima. — Referati. — Stručna književnost. — Bilješke iz prakse. — STRUČNI ŽIVOT: mr. D. M.: Zakon o zdravstvenom osiguranju radnika i službenika. — mr. Vl. Kušević: O francuskoj farmaciji. — prof. dr. M. Fišer-Herman: Kongres za fizičku kemiju u Amsterdamu, 23.—28. IX. 1954. — Osobne vijesti. — Pregled štampe. — Pabirci. — Različite vijesti. — POVIJEST FARMACIJE: mr. M. Metzger: Izvori za povijest farmacije i medicine na području N. R. Hrvatske II.

NAUČNO-PRAKTIČNI DIO

D. Barković:

O hidrazidu izonikotinske kiseline i o nekim srodnim spojevima

(Prema predavanju održanom na 54. farmaceutskom kolokviju u Zagrebu 13. 1. 1955.)

Otprilike prije tri godine pojavile se iznova senzacionalne vijesti u svjetskoj štampi o novom, izvanredno uspješnom preparatu za liječenje tuberkuloze.

Bio je to hidrazid izonikotinske kiseline, koji je vjerojatno i najvidniji uspjeh medicine i farmacije u godini 1952.

Ovaj preparat danas je bez sumnje, uz preparate streptomicina, tiosemikarbazona i PAS, jedno od najuspješnijih sredstava u borbi protiv tuberkuloze. Među ovim zanimljivim preparatima on je najmlađi, a ujedno i tipski primjer današnjeg brzog razvitka istraživanja ljekovitih tvari visoke terapijske vrijednosti.

Čini se, da je hidrazid izonikotinske kiseline u ovo kratko vrijeme zauzeo već prilično određeno mjesto u terapiji tuberkuloze. Najnovija literatura ne donosi o njemu ništa više bitno novo.

Nakon prvotnog entuzijazma, poznatog već otprije pri otkriću preparata uspješnih za terapiju, danas već postoji prilično izrađena slika o njegovoj važnosti, vrijednosti i ulozi u kemoterapiji tuberkuloze.

Antituberkulozno djelovanje hidrazida izonikotinske kiseline upoznato je prilikom eksperimentalnih i kliničkih istraživanja tiosemikarbazona i amida nikotinske kiseline kao i istraživanja tiosemikarbazona nikotin- i izonikotin-aldehida.

U god. 1952. tri su grupe istraživača, nezavisno jedna od druge, publicirale radove o visokom tuberkulostatskom djelovanju hidrazida izonikotinske kiseline, i to dvije u Americi (Bernstein i suradn., Steenzen i Wolinsky) i jedna u Njemačkoj (Offe, Stiefken i Domagk).

Pri ovim istraživanjima Offe odnosno Fox sintetizirali su izonikotinilhidrazid, premda je on bio dobiven sintetski već 4 decenija prije no što je upoznato njegovo tuberkulostatsko djelovanje (Meyer i Mally, 1912). U tome je on slične sudbine poput drugih nekih farmaceutsko-kemijskih preparata, kao što su na pr. sulfanilamid, DDT i dr.

Hidrazid izonikotinske kiseline ubraja se usto među lijekove, koji su, iako prvi predloženi, ostali najbolji i najvažniji pokraj mnogih njihovih derivata. Različni su njegovi derivati ispitani in vitro (Bernstein i dr.), a neki su predloženi i za kliničku upotrebu, no čini se, da nijedan od njih nije prestigao prvotni uzor. Isto se desilo već prije s nekim drugim važnijim lijekovima. Tako su na pr. acetilsalicilna kiselina i fenacetin i danas u terapiji važniji od različitih kasnije predloženih njihovih derivata.

Za Grunberga i Schnitzera (1952) smatraju, da su prvi izvijestili o uspjesima izonikotinoil-hidrazida u eksperimentalnoj mišjoj tuberkulozi i in vitro, i ustanovili njegovu prednost pred svima poznatim tuberkulostatiskim sredstvima.

Primjenu novog tuberkulostatika započeo je, čini se, već Klee (zajedno s Gehrtom) najprije u pedijatriji i pri tuberkulozi kože. Robitzek, Selikoff i Ornstein izvješćuju u prvim kliničkim iskustvima (1952.) o hidrazidu izonikotinske kiseline kao o neobično djelotvornom sredstvu pri svima vrstama tuberkuloze.

U promet su ga stavile otprilike u isto vrijeme dvije poznate svjetske tvornice farm. preparata i to pod imenom Rimifon (Hoffmann-La Roche) i Neoteben (Bayer).

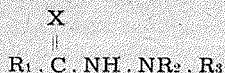
Danas se proizvodi u mnogim zemljama i dolazi u promet pod različnim imenima.*) Naša domaća tvornica »Pliva« stavlja ga u promet pod imenom Eutizon.

Zbog mnogobrojnih imena ovog preparata može lako doći do nejasnoća, zamjena i zabuna, pa je Svjetska zdravstvena organizacija predložila ime Isoniazid (INH), koje nije zaštićeno, pa bi stoga trebalo da ga usvoje svi proizvođači.

Pod imenom Isoniazidum uvršten je ovaj preparat već 1953. u Addendum Ph. Dan. 1948. u obliku praška i tableta po 0,1 g.

Spojevi hidrazina kao tuberkulostatici

Hidrazidi alifatskih i izocikličkih karbonskih kiselina, kao i njihovi kondenzacijski produkti s okso-spojevima, pokazali su in vitro tuberkulostatsko djelovanje. Sistematskim istraživanjima ovih spojeva ustanovljeno je (Offe, Siefken, Domagk), da rast Mycobacterium tuberculosis kože osobito izrazito spojevi opće formule



a da znatno jače djeluju derivati izonikotinske kiseline ($\text{R}_1 = 4$ -piridil).

INH djeluje specifično na Kochov bacil i to in vitro već u koncentraciji od 0,1 γ /cm; na druge gram-pozitivne i gram-negativne bakterije ne utječe niti u 1000 puta jačim koncentracijama (F. Tison).

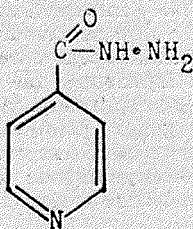
U pokusu na životinjama INH je djelotvorniji od streptomicina, PAS i tiosemikarbazona, dok in vitro djeluje otprilike kao i streptomycin (Bernstein i suradn.). Tako na pr. 5 mg INH djeluje u pokusu na životinjama bolje negoli 300 odnosno 500 mg PAS, ili 50 mg streptomicina ili kontebena (Domagk, Offe, Siefken).

S obzirom na primjenu INH kao tuberkulostatika pokazalo se, da mu djelovanje nije tako potpuno i brzo, kako se to prvotno mislilo. Ono zavisi prvenstveno od težine i stadija bolesti, pa je u svježoj tuberkulozi pluća INH znatno djelotvorniji negoli u kroničnoj. No on posjeduje i neke prednosti pred svim dosadašnjim tuberkulostatcima, a te sastoje u boljoj podnošljivosti, brzom djelovanju i u niskom doziranju.

*) Rimifon (Hoffmann-La Roche), Neoteben (Bayer), Isoniacid-SN3 (Grünenthal), Leandin (Sanabo), Nicotibine (Lepetit), Reumanon (Nobel), Nitadon (Organon), Eralon (Wander), Azuren (Cilag), Isotebeid (Jenapharm), Tizide (Aesca), Diforin (Lea, Copenhagen), Ertuban (Schering), Phthivazid (sovjetski preparat), Nydrazid (Squibb), Isopyrin, Neoxon, Tubicon, Vederon, Azuren, Tebilon, Tibemid, Bacillin i dr.

Izoniazid

Sastav i svojstva. Izoniazid je hidrazid izonikotinske kiseline, izonikotinoil-hidrazid, hidrazid 4-piridin-karbonske kiseline, $C_6H_7ON_3$ (mol. tež. 137).



Bijel, kristalan prašak ili igličasti kristali, bez mirisa, gorka okusa. $T = 171 - 175^\circ$ (Ph. Dan.)* Lako se otapa u vodi (1:10), teže u metanolu i etanolu, teško u kloroformu, a gotovo se ne otapa u eteru i benzenu. Vodena otopina je približno neutralna.

Vodne otopine su stabilne. Sterilizacijom u autoklavu pri 120° ne mijenjaju se za vrijeme od 30 minuta.

Karakterizira ga visok sadržaj dušika: 30,7% N (Conteben 23,6%, streptomycin 16,9%, PAS 9,15% N).

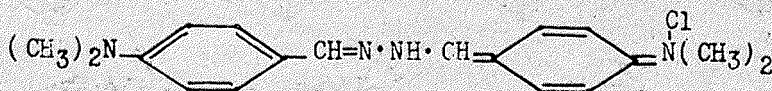
Analitika. Analitika INH osniva se na svojstvima samog INH, kao i na onima piridina, izonikotinske kiseline i hidrazina.

Identifikacija. Za identificiranje INH dolaze osim određivanja tališta u obzir na pr. reakcija s amonijačnom otopinom srebrnog nitrata: grijanjem se postepeno izlučuje metalno srebro; diazo-reakcija s α -naftolom: nastaje žuta azo-boja; izonitril-reakcija: karakterističan miris; vanilin-reakcija: stvara se produkt žućkasto-zelene boje; reakcija s p-dimetilamino-benzaldehidom (Ehrlichov reagens): nastaje intenzivno crvenosmeđa boja; reakcija sa 2,4-dinitro-1-klorbenzenom: nastaje produkt purpurne boje (ovu reakciju ne daju 2,6-lutidin, 1- i 2-pikolin, piridin, pa ni izonikotinska kiselina i njen etilni ester) i dr.

Određivanje. Predložene su različite metode. Za kvantitativnu analizu hidrazida piridin-karbonskih kiselina dolaze u obzir metode, koje su uvjetovane njihovim svojstvima: alkalnom reakcijom, reduktivnom sposobnošću, stvaranjem obojenih kondenzacijskih produkata i t. d.

Acidimetrijski može se u INH odrediti amino-skupina, kao i heterociklički dušik u bezvodnom mediju. Argentometrijsko određivanje (Volhard) osniva se na redukciji amonijačne otopine srebrnog nitrata. Od oksidimetrijskih metoda dolaze u obzir jodo-, bromo- i manganometrijska određivanja.

Predložene su i različite kolorimetrijske metode, koje se najčešće osnivaju na fotometrijskim mjerenjima. Tako se na pr. INH može odrediti pomoću Ehrlichova reagensa u metanolu, jer stvara ovaj reakcijski produkt:



Fotometrijski se može INH, kao derivat piridina (i 4-pikolin), također odrediti time, što nastaje purpurna boja sa 2,4-dinitro-1-klor-benzenom (pogreška pri određivanju $\pm 3\%$) i t. d.

Ispitivanje na čistoću. Onečišćenja u INH mogu potjecati od sirovina, od kojih se dobiva i od međuprodukata pri fabricaciji. Pritom će uspješno poslužiti određivanje tališta, UV-spektrografija i kolorimetrijske metode.

*) U literaturi se za talište navode različiti podaci: na pr. 163° (H. Meyer i J. Mally), $172 - 173^\circ$ (Bayer, Leverkusen), $168 - 169^\circ$ (mikrotalište pri kristalizaciji iz etanola, Gemeinhard i G. F. Rangnick), $169 - 172^\circ$ (u prijedlogu za njemačku farmakopeju, T. Boehmi G. Horach).

Za ispitivanje na primjese hidrazida nikotinske kiseline u INH dolazi prvenstveno u obzir Bandierova reakcija s brom-cijanom uz metol nakon oksidacije hidrazida bromnom vodom (Wojahn), jer hidrazid nikotinske kiseline stvara pri toj reakciji crvenozutu boju, dok je pri INH reakcija negativna. Ovom reakcijom može se u INH dokazati još 2—3% hidrazida nikotinske kiseline.

Ph. Dan. 1948, Addendum 1953, zahtijeva za Isoniazidum da mora sadržavati oko 99,5% INH,* a određivanje se izvodi bromometrijskom metodom. Radi potvrde identiteta služi se ova farmakopeja određivanjem tališta vanilal-hidrazida izonikotinske kiseline (228—231°). Ispitivanja na čistoću odnose se na boju vodene otopine, na ispitivanje pH (6,3—8), ispitivanje na primjesu izonikotinske kiseline, na kloride, teške metale i na anorganske primjese (najviše 0,1%).

S obzirom na čuvanje ovaj je preparat svrstan među separanda, a mora se čuvati i od svjetla. Od inkompatibilitija navode se u ovoj farmakopeji oksidacijska sredstva (jod i dr.), kao i kiseline i baze (razgradnja).

Sinteze. Izonikotinska kiselina dobivena je na različite načine, no većinom od sirovina, koje ne dolaze u obzir za njeno pripremanje u većim količinama za tvorničku proizvodnju. Za to mogu kao sirovine poslužiti piridin i piridinske baze. Frakcija katrana kamenog uglja, koja destilira pri 140—145° sadržava 35% 4-pikolina uz 35% 2,6-lutidina i 30% 3-pikolina.

Piridinkarbonske kiseline dobivaju se općenito oksidacijom homologa piridina bazičnih sastavina katrana kamenog uglja.

Za proizvodnju izonikotinske kiseline dolazi u prvom redu u obzir 4-pikolin.

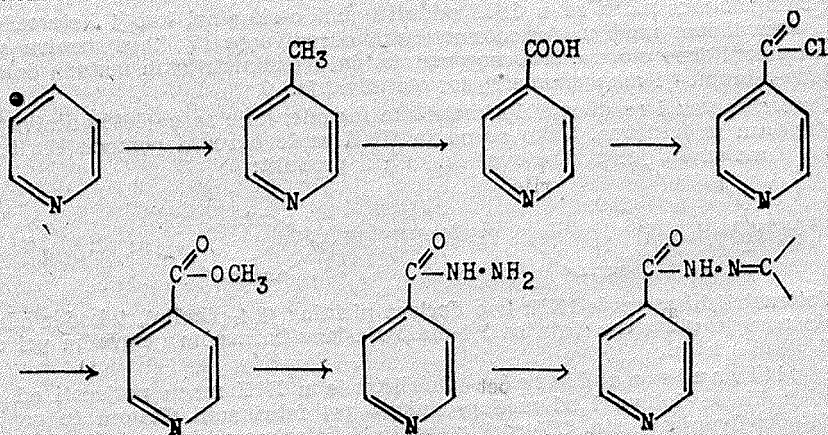
Od sintetskih sirovina za dobivanje izonikotinske kiseline u većim količinama čini se da je pogodan 4-etil-piridin. Ovaj se može prirediti sintetski od piridina reakcijom pomoću anhidrida octene kiseline i cinka u prašku u nazočnosti vode (M. Dorn i Horsters, modif. od J. P. Wibaunta i J. F. Arensa).

Izonikotinska kiselina dobiva se oksidacijom 4-alkil-derivata piridina. Kao oksidans može poslužiti kalijev permanganat (Ladenburg), koji se zbog boljeg iskorišćenja dodaje u krutom stanju (G. Lock) ili dušična kiselina pri povišenoj temperaturi i uz povišen tlak (uz te uvjete može se ona prema jednom patentiranom postupku dobiti i iz piridinskih baza frakcije 140—145°).

Za dobivanje hidrazida izonikotinske kiseline potrebno je prethodno prirediti klorid ili ester izonikotinske kiseline. Klorid izonikotinske kiseline lako se može pripremiti pomoću tionil-klorida, a etilni ester na pr. iz klorida i etanola.

Metilni ili etilni ester izonikotinske kiseline mogu se prirediti i izravno, grijanjem ove kiseline s dotičnim alkoholom uz koncentriranu sumpornu kiselinu ili klorovodik.

Hidrazid izonikotinske kiseline dobiva se od estera grijanjem s hidrazin-hidratom.



*) Preparati iz prometa, koji imaju $T = 168-169^\circ$ i $170-171^\circ$ (Kofler), sadržavaju 97,8—98,7% INH (T. Canbäck). T. Boehm i G. Horsch predlažu za novu njemačku farmakopeju sadržaj od najmanje 98,7% INH.

Za sintezu markirane izonikotinske kiseline predlaže se, da se od 4-aminopiridina priredi 4-brompiridin, iz kojega se izonikotinska kiselina sa $^{14}\text{C}(\text{COOH})$ dobiva u dobrom iskorištenju pomoću n-butil-litija i $^{14}\text{CO}_2$.

Područja primjene izoniazida. Iz danas bogate literature navodim neka važnija područja primjene INH, na kojima su postignuti veći ili manji uspjesi.

a) Tuberkuloza. Tuberkuloza pluća, maligne primarne infekcije, eksudativni pleuritis, liječenje kaverna, tbc. meningitis, milijarna tuberkuloza, tuberkuloza kože, kosti i zglobova, uha, grla i nosa, bubrega, urogenitalna tuberkuloza, pleura-empijem, sinus i fistule, endometrijska tuberkuloza, bovina tuberkuloza.

b) Lepra. INH se prvenstveno preporučuje za bolesnike od lepre, koji su prethodno dulje vremena liječeni sulfonima. U pokusu na miševima pokazao se najdjelotvornijim 1-izonikotinoil-2-izopropilhidrazid.

c) Aktinomikoze. INH je djelotvoran in vivo u nešto povećanim dozama.

d) Duševne bolesti. Opazilo se, da u terapiji s INH i streptomycinom dolazi do popravljivanja psihičkih smetnja različitih uzroka, koje su na pr. uvjetovane toksičkim i alergičkim uzrocima. S tog razloga pokušali su INH i streptomycin iskoristiti za liječenje psihičkih smetnja netuberkulozne geneze. Djelomični uspjesi postignuti su u psihozama i neurozama bakterijskog podrijetla. Pri ispitivanjima opaženih psihičkih utjecaja INH kod shizofrenih tuberkulotičara nisu se mogle ustanoviti razlike s obzirom na kontrolnu skupinu.

Način upotrebe izoniazida. INH se primjenjuje peroralno, parenteralno i lokalno, a najčešće peroralno.

Za peroralnu upotrebu dolaze u obzir u prvom redu tablete sa 0,05 g i 0,1 g INH. Kao optimalna doza predlaže se 5–10 (–15) mg/kg na dan; obično u 4 pojedinačna dijela uvijek poslije jela.

Za parenteralnu i lokalnu primjenu upotrebljavaju se 1–4% otopine INH.

Parenteralno se daju 2% sterilne izotonske otopine intramuskularno, a za pojačano djelovanje pri oblicima tbc., na koje se teže utječe, intravenozno.

Lokalno se primjenjuju 1–2% otopine za punjenje kaverna i za inhalacije. Aerosoli INH mogu u plućnoj tuberkulozi, u obliku 5% suspenzije ili otopine, također uspješno poslužiti za liječenje, ako se ispravno primjenjuju.

Nadalje se otopine INH apliciraju intralumbalno, intrapleuralno, endobronhijalno, subokcipitalno, intraventrikularno i intratekalno.

Kao prosječna medikacija smatra se vrijeme od tri mjeseca.

Za primjer farmaceutskih preparata INH u prometu navodim one tvornice »Pliva«: Eutizon-tablete: $100 \times 0,05$ g; ampule: 2% otopina, 10×10 ccm i 50×10 ccm, i 4% otopina: 10×5 ccm i 50×5 ccm.

Rezistencija. Osim prednosti pred drugim tuberkulostaticima pokazuje INH i različite nedostatke, među kojima se ističe rezistencija bacila tuberkuloze. Ona se ispoljuje u većoj mjeri negoli pri drugim tuberkulostaticima. Tako je ustanovljeno, da liječenjem tbc. s INH za vrijeme od 2–4 mjeseca, pa čak i za 6 tjedana, može iznova doći do povišenja temperature, gubitka težine, pozitivnog sputuma i sniženja tlaka krvi.

Stoga je INH pogodan samo za kratkotrajno liječenje, a pri duljem valja ga kombinirati s drugim tuberkulostaticima.

No ustanovljeno je također, da rezultati ispitivanja rezistencije prema INH znatno zavise od doziranja, a i od metode utvrđivanja granice rezistencije.

Rezistencija prema INH je navodno reverzibilna, pa ako se liječenje prekine za vrijeme od tri mjeseca, dolazi opet do početne senzibilnosti.

Nadeno je dalje, da rezistencija prema INH zavisi od stupnja senzibilnosti s obzirom na prethodno liječenje streptomycinom; kod bolesnika rezistentnih prema streptomycinu ona liječenjem s INH raste od mjeseca do mjeseca za vrijeme od pet mjeseci od 11–61%; pri bolesnicima osjetljivima na streptomycin ne dolazi do rezistencije prije tri mjeseca.

Pri ispitivanju rezistencije tuberkulostatika in vitro i u pokusu na životinjama nađeno je na pr. (J. Richter), da pri INH dolazi do rezistencije u 52%, pri PAS-u u 31% pri kontebenu u 27% i pri streptomycinu u 18% slučajeva.

Nuzdjelovanja (intoksikacije, otrovanja). Malo poslije uvođenja INH u terapiju, zapažena su osim rezistencije i različna njegova nuzdjelovanja i intoksikacije, no koja su u poredbi s onima streptomicina znatno blaža. Od neuroloških komplikacija u prvom redu dolaze, čini se, u obzir polineuritide. No pokazalo se, da su neurološke reakcije izazvane od INH gotovo uvijek reverzibilne.

Smatra se da nuzdjelovanja znatno zavise od doziranja. Ako se na pr. ne prekorači dnevna doza od 5 mg/kg, mogu se nuzdjelovanja izbjeći ili dolaze samo slabo do izražaja. Isto to vrijedi i za kombinacijsku terapiju.

Od drugih nuzdjelovanja navode se smetnje centralnog živčanog sistema, opstipacija, akne, smetnje srca i krvotoka, povraćanje, cerebralni grčevi.

Od intoksikacijskih pojava navode se također teške psihoze, grčevi slični epileptičkim grčevima, pelagra.

Neki autori zapazili su i različna druga nuzdjelovanja, na pr. euforičko, analgetsko, povoljno djelovanje na zacjeljivanje rana i t. d.

Navode se i otrovanja s INH. Bolesnik od 19 godina uzeo je u pijanu stanju 15 g INH. Kratko vrijeme nakon toga pao je u nesvijest. Umro je poslije 16 sati. Nakon smrti nađeno je u jetri 60 mg %, u bubrezima 40 mg %, a u mozgu 5 mg % INH.

Pokušaj samoubojstva s većim brojem tableta INH nije uspio, jer se stanje popravilo već poslije 5 dana, a nakon 15 dana bolesnik se potpuno oporavio.

Napokon da još spomenem, da se u literaturi navodi sinergističko djelovanje INH i aminopirina, a da pri uzimanju INH dolazi do smanjene podnošljivosti leptamina, leptazola i prokaina.

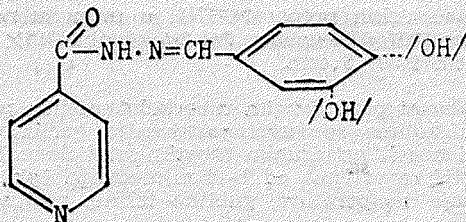
Derivati izoniazida i neki srodni preparati

Nakon postignutih uspjeha s INH priređeni su brojni njegovi derivati, da se dobiju preparati boljeg djelovanja. Čini se, da je pošlo za rukom prirediti samo malen broj derivata INH, koji imaju klinički jedva kakvu prednost pred INH. Pretežni dio literature ipak se najčešće bavi samo s INH.

Od važnijih derivata ističu se u prvom redu hidrazoni, kondezacijski produkti INH s aldehidima i ketonima:



Najpoznatiji među njima jesu izonikotinoilbenzaldehyd hidrazon (Isoteben), njegov p-oksi-derivat (Flavoteben) kao i odnosni meta-derivat (Acrotoben):



Osim njih pokazao se uspješnim izopropilhidrazid izonikotinske kiseline (Ipro-niazid, Marsilid, Hoffmann-La Roche):



i kondezacijski produkt INH i glukoze (Glucoteben)



Među srodnim preparatima zanimljiv je hidrazid cijan-octene kiseline (Reazid):



za koji se navodi, da je uz isto djelovanje kao i INH manje toksičan.

Među različite druge po djelovanju slične preparate ubrajaju se neki derivati nikotinske kiseline, na pr. 3-piridinaldehid tiosemikarbazon (GT 1), kojemu pripisuju djelovanje otprilike slično onom streptomicina.

Napokon da spomenem pirazinamid, amid pirazin-karbonske kiseline (Aldinamid Lederle). Ustanovljeno je međutim, da uzimanjem ovog preparata dolazi do oštećenja jetre, a da se i rezistencija brzo razvija.

Hidrazid PAS-a pokazao je pri pokusu na životinjama znatno slabije djelovanje od INH, a jači toksicitet od INH i od PAS-a. Derivati hidrazina pikolinske i nikotinske kiseline pokazali su slabo djelovanje ili su bez djelovanja, odnosno ne odgovaraju zahtjevima in vivo, koji se postavljaju na lijekove protiv tbc.

Kod nas je neke alkilidenske derivate izonikotinske kiseline sintetizirao N. Stimac.

Kombinacije izoniazida s drugim tuberkulostaticima

Kako je navedeno, glavni nedostatak INH jest u tome, što uzimanjem dolazi uskoro do rezistencije bacila, pa se stanje bolesnika opet pogoršava i javlja se recidiva.

Zbog toga se danas najčešće predlaže kao prijeko potrebno, da se INH kombinira s drugim tuberkulostaticima. Tako se može ne samo smanjiti rezistencija, već postići i bolja podnošljivost uz pojačano djelovanje.

Najuspješnijom smatra se kombinacija sa streptomycinom, a i s PAS-om, kao i kombinacija INH sa streptomycinom i PAS-om. Pri tbc. meningitisu dala je dobre rezultate kombinacija INH + streptomycin intralumbalno ili intravenozno. Iskustvo je pokazalo, da je kombinacija INH + streptomycin najbolje terapijsko sredstvo protiv tbc. meningitisa.

U novije vrijeme smatra se od različitih peroralnih kombinacijskih terapija tuberkuloze uspješnom ona s INH + 3-piridin-aldehid-tiosemikarbazonom (GT 1 Geygi) radi sprečavanja rezistencije INH (3 d. INH i 1 d. GT 1 u obliku tableta: GT 3). Ova terapija smatra se u dječjoj tuberkulozi, uz doze od 4–6 mg/kg na dan i uz trajanje liječenja do 6 mjeseci, najkraćom od sviju dosadašnjih terapija uz vrlo dobru podnošljivost.

Ima i autora koji nalaze, da jedva postoje kakve prednosti kombinacijske terapije pred davanjem pojedinačnih preparata, bilo in vitro, bilo in vivo.

Među kombinacijske preparate može se ubrojiti i Streptohidrazid (Pfizer), streptomiliden-izonikotinil-hidrazin sulfat, kojim se može rezistencija izbjeći za dalja dva mjeseca.

Streptotibin je spoj jednog mola dihidrostreptomicina i 3 mola INH, koji čini se utječe povoljno na toksičke pojave INH. Sličan mu je preparat Orthomycin (Bayer).

Drži se, da kombinacija INH + dihidrostreptomycin-sulfat posjeduje potencirano djelovanje na Mycobacterium tuberculosis. Pri kombinaciji sa sulfatom streptomicina smatra se da može doći do kondenzacije hidrazidske skupine INH i karbamilne streptomicina; pritom da nastaje inaktivni hidrazon, koji se mogao identificirati kromatografijom na papiru za filtriranje. Stoga se ona prva kombinacija predlaže kao uspješnija.

Neka biokemijska ispitivanja izoniazida

Između različitih ispitivanja INH s tog područja navodim samo neka od zanimljivijih.

Razdioba u organizmu i izlučivanje radioaktivnog INH kod tuberkuloznih bolesnika. Sat nakon intramuskularne injekcije markiranog INH (^{14}C) nalazi se maksimalna količina u krvi i u plazmi, a nakon toga se razina INH naglo smanjuje. Pošlo je za rukom dokazati INH u neinficiranom tkivu, kao i u neinficiranim tjelesnim tekućinama, uključivši ovamo i spinalnu tekućinu. Naj-

viša koncentracija INH nadena je u plući i u koži. Još 3—5 sati poslije injekcije mogao se INH naći u većoj količini u sirastim područjima pluća i u limfnim čvorovima, a u tekućini pleure još nakon 2 i po sata.

INH se izlučuje pretežno kroz bubrege, manjim dijelom kroz pluću (u obliku CO_2) ili u fecesu.

Biološko acetiliranje INH. Na temelju kromatografije na papiru za filtriranje urina tuberkulotičara, koji je primao 200 mg INH na dan, mogao se uz INH dokazati i njegov acetilni derivat. To se utvrdilo i UV-apsorpcijskim spektrima. Znači dakle, da se INH u organizmu djelomično acetilira.

Omjer albumina i globulina u krvi pri liječenju s INH. Pri elektroforetskom rastavljanju frakcija krvnih bjelancevina tuberkulotičara opaženo je, da se liječenjem s INH za vrijeme od 1—2 mjeseca mijenja omjer albumin—globulin u korist prvoga, pri čemu ostaje ukupna količina bjelancevina konstantnom. Ovo pomicanje ide paralelno s procesom izliječenja, kako je rentgenografski ustanovljeno. Stoga je kvocijent albumin : globulin od prognostičke važnosti.

Izlučivanje 17-ketosteroida povećava se za vrijeme liječenja s INH. U neličenih tuberkulotičara izlučivanje 17-ketosteroida znatno je manje od normalnog. Ono se pri liječenju s INH opet normalizira. Paralelno s porastom izlučivanja 17-ketosteroida dolazi većinom do porasta tjelesne težine, a popravljaju se i vrijednosti za serum-protein.

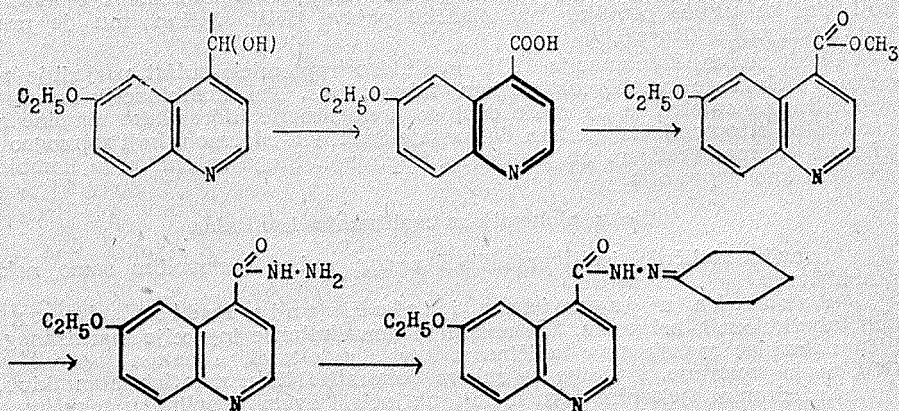
Između različitih drugih ispitivanja možda je zanimljivo spomenuti, da INH (kao i PAS i pirazinamid) koči klijanje sjemena graška i zrna žita još u razrjeđenju 1 : 5000—8000, dok se uz veću koncentraciju javljaju ireverzibilna oštećenja.

O nekim derivatima kinolina kao tuberkulostaticima

Neki derivati kinolina također posjeduju tuberkulostatska svojstva in vitro. Među njima ima i derivata izonikotinske kiseline, jer kinolin u svom skeletu sadržava piridinsku jezgru. To se odnosi na derivate kinolin-4-karbonske kiseline. Tako na pr. hidrazid cinhoninske kiseline i derivati posjeduju tuberkulostatsko djelovanje, ako su supstituirani u položaju 2 (Ch. Gannser i P. Rumpf). No iako su neki derivati kinolina pokazali povoljno djelovanje in vitro, rezultati dobiveni ispitivanjem na životinjama daleko zaostaju za onima dobivenima s PAS-om i streptomycinom.

Na kraju bih ukratko spomenuo i vlastita ispitivanja nekih derivata kinolin-4-karbonskih kiselina.

Oksidacijom etilnog etera hidroakupreina (Optochin), koji je na pr. oficinalan u Ph. Helv. V kao kemoterapeutik protiv pneumokoka, pošlo je za rukom prirediti 6-etoksikinolin-4-karbonsku kiselinu. Iz nje se može preko metilnog estera i hidrazina dobiti odnosni hidrazid. Iz ovog hidrazida priređen je pomoću cikloheksanona 1-izonikotinil-2-cikloheksiliden-hidrazin. Ovaj smo derivat priredili zbog toga, što je odnosni spoj izonikotinske kiseline pokazao in vitro i in vivo vrlo dobro tuberkulostatsko djelovanje (Offe, Siefken, Domagk).



Na temelju ispitivanja antibakterijskog djelovanja ovog hidrazida ustanovljeno je (dr. Kolačny), da on djeluje na *B. pyocyaneus* jednako kao i INH.

S obzirom na to, da dosada priređeni i ispitani spojevi kinolina nisu kao tuberkulostatici pokazali značajnijih uspjeha, a osim toga su često isuviše toksični, ne može se praktički mnogo očekivati ni od ovog spoja. Vjerojatno je stoga, da on predstavlja jedan od mnogobrojnih priređenih spojeva po uzoru na INH, a u nastojanju da se pronađu uspješni lijekovi od bolesti, koja je težak zdravstveni problem ne samo kod nas, već i u ostalim zemljama.

Iso Nicotynil hydrazide and some similar substances

by **D. Barković**

Summary

A review of properties, application, analysis, synthesis, activity, side action, resistance, some biochemical examinations etc. of Isoniazide is given.

The application of some similar substances and of various combinations of Isoniazide with other tuberculostatics is also reported.

Hydrazides of some derivatives of quinoline-4-carboxylic acids were prepared as f. i. the hydrazide of 6-ethoxy-quinoline-4-carboxylic acid.

(Institute for Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Zagreb, Yugoslavia)

Iz literature:

Kemoterapija tuberkuloze: E. Cerkovnikov: *Farm. Glas.* **9**, 185, 1953. — Kranz, *Öst. Apoth. Ztg.* **6**, 771, 1952. — J. Büchi, *Schweiz. Apoth. Ztg.* **91**, 729 i 745, 1953. — M. C. Gannser, *Ann. pharm. franç.* **12**, 146, 1954. — S. R. M. Bushby, *J. Pharm. Lond.* **6**, 673, 1954.

Analitika izoniazida: H. Wöjahn, *Arzneimittel-Forsch.* **2**, 324, 1952. — H. Wöjahn *ibid.* **3**, 483, 1953. — H. Wöjahn i E. Wempe, *ibid.* **3**, 191, 1953. i **4**, 294, 1954. — K. Gemeinhardt i G. E. Rangnick, *ibid.* **3**, 45, 1953. — E. Kahane i O. Sackur, *Ann. pharm. franç.* **11**, 175, 1953. — Lüdi-Jenger, *Pharm. Acta Helv.* **28**, 22, 1953. — J. Deltombe, *J. Pharm. Belg.* **8**, 59, 1953. — D. Horn, *Pharmazie*, **8**, 646, 1953. — Ph. Dan. 1948. Addendum 1953. — T. Boehm i G. Hersch, *Pharmaz. Zhalle*, **93**, 95, 1954. — T. Canbäck, *J. Pharm. Lond.* **4**, 407, 1952.

Sinteze izoniazida i srodnih spojeva: H. Meyer i J. Mally, *Mh. Chem.* **33**, 400, 1912. — G. Lock, *Pharm. Ind.* **14**, 366, 1952. — J. Shavel, F. Leonard, F. H. McMillan, J. A. King, *J. Am. Ph. Ass. (Sc. Ed.)*, **42**, 402, 1953. — F. H. McMillan, F. Leonard, R. J. Meltzer, J. A. King *ibid.* **42**, 457, 1953. — R. J. Meltzer, A. D. Lewis, F. H. McMillan, J. D. Goonsu, F. Leonard, J. A. King, *ibid.* **42**, 594, 1953. — P. P. T. Sah i S. A. Pæples, *ibid.* **42**, 612, 1953. — A. Mosig, *Pharmazie* **8**, 642, 1953. — I. Mazurek, *Pharmazie*, **8**, 930, 1953. — N. Stimac, *Arhiv. kem.* **26**, 103, 1954. — Ch. Gannser i P. Rumpf, *Helv. Chem. Acta* **33**, 1429, 1950.

Farmakologija, terapija, biokemija i dr.: H. A. Offe, W. Siefken, G. Domagk, *Ztschr. Naturforsch.* **7 B**, 446 i 462, 1952. — E. Hirsch, *Arzneimittel-Forsch.* **3**, 77, 1953. — M. Budak i M. Novak, *Liječ. Vjesn.* **75**, br. 3—4, 1953 (posebni otis.) — N. Skrivaneli, K. Pansini, S. Vukadinović, Dj. Čaha i B. Puretić, *Liječ. Vjesn.* **75**, br. 1—2, 1953 (posebni otis.) — H. Beckman, *Year Book of Drug Therapy (1953—1954 Year Book Series)*, Chicago, 1954. — E. Merck's *Jahresbericht* **66**, 138, 1953. — *Therapeutische Berichte*, **25**, 32, 1953. — i dr.