

Ж.К. Маматов
РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ
2-[1-ИЗОБУТИЛ-3-МЕТИЛ-7-(1,1-ДИОКСОТИЕТАНИЛ-3)
КСАНТИНИЛ-8-ТИО]УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

На основе природных метилксантинов путем химической модификации созданы известные лекарственные препараты – пентоксифиллин, аминофиллин, линаглиптин и истрадефиллин. Среди синтетических производных ксантина, в том числе содержащих тиазановый цикл, выявлены соединения, проявляющие противовоспалительную, анальгетическую, антидепрессивную, антидиабетическую и антиоксидантную активность. Нами синтезирована 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-8-тио]уксусная кислота (**I**), проявляющая высокую антиоксидантную активность в модельной системе генерации активных форм кислорода фагоцитами крови. Для дальнейших фармакологических исследований соединения **I** требуется разработка методов определения подлинности, являющейся составной частью стандартизации фармацевтических субстанций.

Цель работы – изучение химических и физико-химических свойств 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-8-тио]уксусной кислоты для разработки методов определения ее подлинности.

Материал и методы. Объектами исследования явились 5 опытных партий 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-8-тио]уксусной кислоты. Растворимость химических соединений определена в воде и различных органических растворителях. ^1H , ^{13}C ЯМР-спектры записаны на приборе «Bruker AV-500». ИК-спектры определены на спектрофотометре «Инфралюм ФТ-02», УФ-спектры – на приборе «Shimadzu UV-1800». В качестве реакции определения подлинности проводили мурексидную пробу и реакцию с раствором железа (III) хлорида 3%. Температура плавления измерена капиллярным методом на приборе «SMP 30». Потеря в массе при высушивании определена по Способу 1.

Результаты. Все синтезированные партии 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-8-тио]уксусной кислоты – это белые кристаллические порошки без запаха, различной растворимостью в воде и органических растворителях. Структура кислоты **I** подтверждена ^1H ЯМР-спектром, где регистрируются сигналы протонов изобутильного заместителя, метильной группы ксантина, тиазандиоксидного цикла и сигналы протонов остатка тиогликолевой кислоты, а также данными ^{13}C ЯМР-спектра, где, кроме характерных сигналов углеродов ксантина, алкильных заместителей и тиазандиоксидного цикла, регистрируются сигналы углеродов остатка тиогликолевой кислоты. Определение подлинности кислоты **I** проводили ИК-спектрами, где регистрируются интенсивные полосы поглощения валентных колебаний связей SO_2 – групп тиазандиоксидного цикла и $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$ – связей ксантина, а также широкая полоса поглощения валентных колебаний $\text{O}-\text{H}$ – связи остатка тиогликолевой кислоты; УФ-спектрами, которые характеризуются наличием двух максимумов поглощения при 219,8 нм, 294,7 нм и одного минимума поглощения при 259,4 нм в интервале длин волн от 210 нм до 350 нм. При проведении мурексидной пробы на кислоту **I** наблюдали красно-фиолетовое окрашивание в результате характерной реакции с раствором железа (III) хлорида 3% выпадает светло-коричневый осадок. Интервал значений температуры плавления составил 234,6–235,5°C. Потеря в массе при высушивании составляет не более 0,2%.

Выводы. Определены описание и растворимость 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-8-тио]уксусной кислоты. Изучены химические и физико-химические методы определения подлинности кислоты **I**, по результатам которых для определения подлинности предложены ИК- и УФ-спектроскопия, мурексидная проба, реакция с раствором железа (III) хлорида 3% и измерение температуры плавления. Определена потеря в массе при высушивании.

Ключевые слова: ксантины, тиазаны, подлинность, инфракрасная спектроскопия, ультрафиолетовая спектроскопия.

Zh.K. Mamatov
DEVELOPMENT OF METHODS FOR DETERMINING THE AUTHENTICITY
OF 2-[1-ISOBUTYL-3-METHYL-7-(1,1-DIOXOTHETANYL-3)
XANTHINYL-8-THIO]ACETIC ACID

The well-known drugs pentoxifylline, aminophylline, linagliptin and isradephylline have been created on the basis of natural methylxanthines by chemical modification. It has been identified that some synthetic derivatives of xanthine including thietane containing xanthines exhibit anti-inflammatory, analgesic, antidepressant, antidiabetic and antioxidant activity. We have synthesized 2-[1-isobutyl-3-methyl-7-(1,1-dioxothietanyl-3)xanthinyl-8-thio]acetic acid (**I**) which exhibits high antioxidant activity in the model system of generation of reactive oxygen species by blood phagocytes. Further pharmacological studies of compound **I** require the development of methods for determining the authenticity which is an integral part of the standardization of pharmaceutical substances.

The aim of this research is to study the chemical and physicochemical properties of 2-[1-isobutyl-3-methyl-7-(1,1-dioxothietanyl-3)xanthinyl-8-thio]acetic acid to develop methods for determining its authenticity.

Material and methods. Objects of research are 5 experimental batches of 2-[1-isobutyl-3-methyl-7-(1,1-dioxothietanyl-3)xanthinyl-8-thio]acetic acid. Solubility has been determined in water and various organic solvents. ^1H , ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker AV-500 instrument. IR spectra were taken on a spectrophotometer «Infralum FT-02», UV spectra – on a «Shimadzu UV-1800» device. As a reaction for determining the authenticity a murexide test and a characteristic reaction with a solution of iron (III) chloride 3% were carried out. The melting point was measured by the capillary method on an SMP 30 device. Weight loss on drying was determined according to Method 1.

Results. All synthesized batches of 2-[1-isobutyl-3-methyl-7-(1,1-dioxothietanyl-3)xanthinyl-8-thio]acetic acid are odorless white crystalline powders with different solubility in water and organic solvents. The structure of acid **I** is confirmed by the ^1H NMR spectrum which shows the presence of proton signals of isobutyl substituent, methyl group of xanthine, thietane dioxide ring and thioglycolic acid residue. The structure of acid **I** is also confirmed by ^{13}C NMR spectrum which besides characteristic carbon signals of xanthine, alkyl substituents and thietane dioxide cycle contains carbon signals of thioglycolic acid residue. Determination of the authenticity of acid **I** was carried out by IR and UV spectra. Intense absorption bands of stretching vibrations of SO_2 bonds of thietane dioxide groups and $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$ bonds of xanthine as well as a wide absorption band of stretching vibrations of the $\text{O}-\text{H}$ bond of thioglycolic acid residue were found in IR spectra. UV spectra are characterized by the presence of two absorption maxima at 219,8 nm, 294,7 nm and one absorption minimum at 259,4 nm in the wavelength range from 210 nm to 350 nm. When carrying out a murexide test for acid **I** a red-violet

coloration was observed. As a result of a characteristic reaction with a solution of iron (III) chloride 3% a light brick precipitate is formed. The range of values of the melting point was 234,6-235,5 °C. Weight loss on drying makes up no more than 0.2%.

Conclusions. The description and solubility of 2-[1-isobutyl-3-methyl-7-(1,1-dioxothietanyl-3)xanthynyl-8-thio]acetic acid have been determined. Chemical and physicochemical methods for determining the authenticity of acid I have been studied. According to obtained results IR spectroscopy, UV spectroscopy, murexide test, reaction with a solution of iron (III) chloride 3% and measurement of the melting point have been proposed to determine the authenticity. Weight loss on drying was determined.

Key words: xanthines; thietanes; authenticity; infrared spectroscopy; ultraviolet spectroscopy.

Огромный арсенал лекарственных средств, применяемых в практической медицине, составляют гетероциклические соединения, полученные путем химической модификации известных природных биологически активных соединений. Одним из таких объектов являются природные метилксантины, обладающие широким спектром фармакологической активности, на основе которых созданы лекарственные препараты – пентоксифиллин, аминофиллин, линаглиптин и истрадефиллин (нурианц) [1,2].

Среди производных ксантина, полученных путем химического синтеза, выявлены соединения, проявляющие противовоспалительную, анальгетическую [3,4], антидепрессивную [5,6], антидиабетическую [7,8] и антиоксидантную активность [9,10,11].

Известны тиетансодержащие производные 2-(3-метилксантинил-8-тио)уксусной кислоты, обладающие антиагрегационной [12,13], проагрегантной [14] и антидепрессивной [15] активностью.

Среди синтезированных нами производных 2-[1-изобутил-3-метилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл, выявлена 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусная кислота (**I**) (рис. 1), проявляющая высокую антиоксидантную активность в модельной системе генерации активных форм кислорода фагоцитами крови. Для дальнейших фармакологических исследований соединения **I** требуются его стандартизация и контроль качества синтезированных партий. Определение подлинности является составной частью стандартизации фармацевтических субстанций.

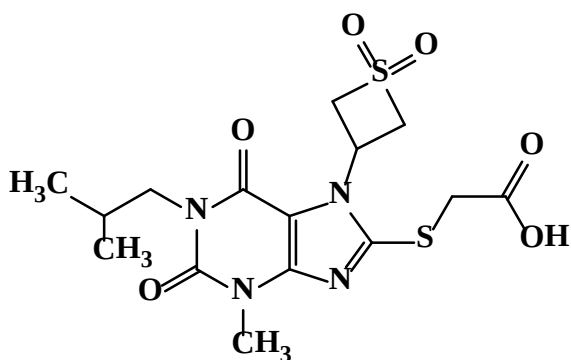


Рис. 1. Структурная формула 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты

Основными методами для определения подлинности субстанции большинство фармакопей рекомендуют: инфракрасную (ИК) спектрометрию, спектрофотометрию в ультрафиолетовой (УФ) области, спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР), проведение общих и специфических реакций, для твердых веществ определение температуры плавления. Метод ИК-спектроскопии является приоритетным при идентификации субстанций [16].

В фармакопейных статьях (ФС) для кофеина ФС.2.1.0116.18, пентоксифиллина ФС.2.1.0155.18 и теофиллина ФС.2.1.0183.18, приведенных в Государственной фармакопее XIV (ГФ XIV) издания для определения подлинности применяются методы ИК-спектроскопии, УФ-спектроскопии, качественные реакции и методы определения температуры плавления [16].

Целью данной работы является изучение химических и физико-химических свойств 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты для разработки методов определения ее подлинности.

Материал и методы

Объектами исследования явились 5 опытных партий 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**I**).

Структуру кислоты **I** устанавливали данными ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии на приборе «Bruker AV-500» с рабочей частотой 500 и 125 МГц соответственно.

Описание, растворимость, определение подлинности устанавливали методами: «Спектрометрия в инфракрасной области», «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области», «Температура плавления»; «Потеря в массе при высушивании» согласно общим фармакопейным статьям (ОФС), приведенным в ГФ XIV издания. Реактивы для проведения качественных реакций готовили по ОФС «Реактивы» ГФ XIV издания [16].

Растворимость кислоты **I** определяли в воде, этаноле, хлороформе, ацетоне, ацетонитриле и диметилформамиде.

ИК-спектры кислоты в области от 4000 до 400 см^{-1} установлены в дисках с калия бромидом на приборе «Инфралюм ФТ-02». УФ-спектры кислоты **I** с концентрацией

0,002% в 95% этаноле и 0,1 М в растворе натрия гидроксида зафиксированы на приборе «Shimadzu UV-1800» в области длин волн от 210 до 350 нм.

Реакции определения подлинности кислоты **I**, проводили по двум методикам: 1. Общая реакция на производные ксантина – мурексидная проба. К 10 мг кислоты **I**, помещенной в фарфоровую чашку, прибавляют 0,5 мл водорода пероксида и 0,5 мл разведенной хлористоводородной кислоты 8,3%, затем смесь упаривают на водяной бане досуха. Сухой остаток смачивают 0,1 мл раствора аммиака, появляется красно-фиолетовое окрашивание. 2. Специфическая реакция с раствором железа (III) хлорида 3%. К 50 мг кислоты **I** добавляют 1 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия, интенсивно перемешивают, затем смесь фильтруют через бумажный фильтр, к фильтрату добавляют 3-5 капель раствора железа (III) хлорида 3%. В результате выпадает светло-коричневый осадок. При добавлении хлороформа осадок переходит в хлороформный слой.

Температуру плавления измеряли капиллярным методом на приборе «Stuart SMP 30». Прибор нагревали со скоростью нагревания 2 °С в минуту после достижения 225 °С (примерно на 10 °С ниже предполагаемой температуры плавления). Измерения проводили не менее 3 раз в каждой партии с последующим вычислением ее среднего значения.

Потерю в массе при высушивании определяли по способу 1 с точной навеской ≈1,0 г кислоты **I**.

Результаты и их обсуждение

Партии 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**I**) синтезированы взаимодействием 8-бром-1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил) ксантина с тиогликолевой кислотой в среде вода – этанол (объемное соотношение 1:1) в присутствии гидроксида калия при кипячении в течение 1,5 часа. Структура синтезированной кислоты **I** подтверждена данными ¹H ЯМР-спектра, где регистрируются сигналы протонов изобутильного заместителя в виде дуплета (CH₃)₂ группы при 0,85 м.д. с КССВ 6,7 Гц и мультиплета СН группы при 2,02-2,09 м.д. и дуплета 1-CH₂ группы при 3,73 с КССВ 7,4 Гц. Синглет протонов метильной группы ксантина регистрируется при 3,39 м.д. Характерные сигналы протонов тиетандиоксидного цикла регистрируются в виде мультиплетов двух S(CH₂)₂ групп при 4,52-4,57 м.д., 4,98-5,03 м.д. соответственно, и 7-СН группы при 5,43-5,51 м.д. Наличие остатка тиогликолевой кислоты подтверждается синглетом прото-

нов 8-SCH₂ группы при 4,09 м.д. Структура кислоты **I** также подтверждена данными ¹³C ЯМР-спектра, где кроме характерных сигналов углеродов ксантина, алкильных заместителей и тиетандиоксидного цикла, регистрируются сигналы углеродов остатка тиогликолевой кислоты 8-SCH₂ группы при 36,32 м.д. и С=О группы при 169,82 м.д.

Все синтезированные партии 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты представляют собой белые кристаллические порошки без запаха.

Растворимость кислоты **I** определяли в разных растворителях различной полярности с целью охвата широкого интервала растворимости. Результаты эксперимента приведены в табл. 1.

Таблица 1
Растворимость 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты в разных растворителях

Растворитель	Растворимость
Диметилформамид	Легко (растворима)
Ацетон	Мало (растворима)
Ацетонитрил	Мало (растворима)
Этанол	Очень мало (растворима) (медленно)
Хлороформ	Очень мало (растворима) или практически нерастворима
Вода	Практически нерастворима

По результатам определения растворимости рекомендуем использовать воду, этанол и ацетон.

В ИК-спектрах кислоты **I**, снятых в дисках с калия бромидом, регистрируются интенсивные полосы поглощения валентных колебаний связей SO₂ групп в области 1127 см⁻¹ и 1312 см⁻¹, интенсивные полосы поглощения валентных колебаний С=О- и С=N-связей в области 1642, 1701 и 1744 см⁻¹ и широкая полоса поглощения валентных колебаний О-Н-связи в интервале 3100-3400 см⁻¹ (рис. 2, партия 1).

В ИК-спектрах всех образцов положения и интенсивности полос поглощения валентных колебаний характерных функциональных групп кислоты (**I**) были практически идентичны, что дает возможность использования ИК-спектроскопии для определения подлинности.

В качестве растворителя для изучения спектров поглощения в УФ- области кислоты **I** использовали 95% этанол и 0,1 М раствор натрия гидроксида. Максимумы поглощения испытуемых растворов регистрировали в области длин волн от 210 до 350 нм.

Установлено, что спектры поглощения в УФ-области 0,002% растворов кислоты **I** в 95% этаноле и 0,1 М растворе натрия гидроксида в интервале длин волн от 210 до 350 нм

характеризуются наличием двух максимумов поглощения и одного минимума поглощения.

Спектры поглощения в 95% этаноле были более стабильными (рис. 3, партия 3).

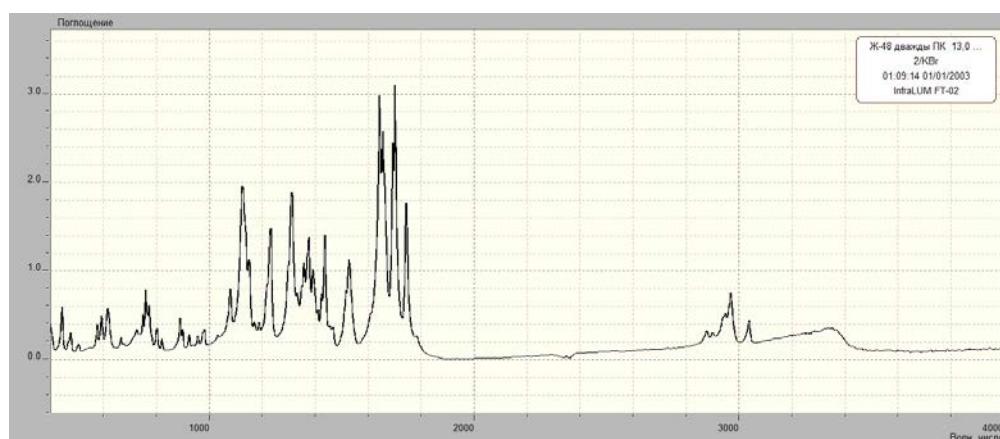


Рис. 2. ИК-спектр 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, снятый в диске с калия бромидом

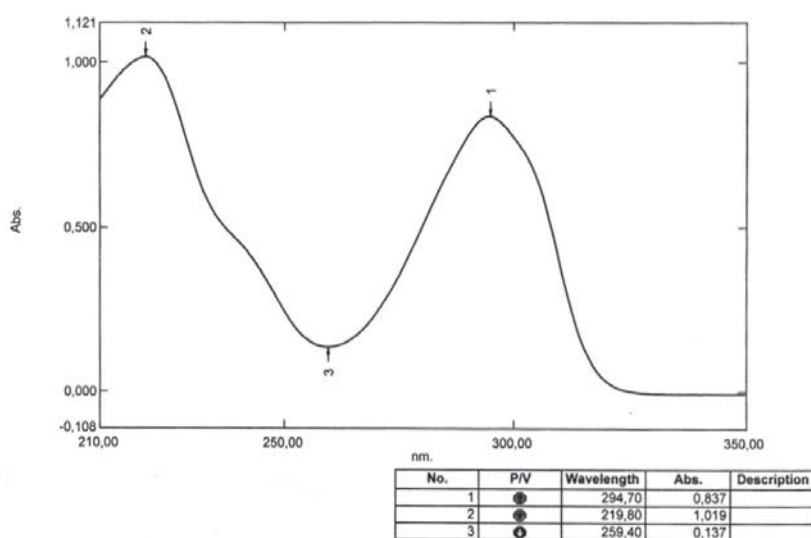


Рис. 3. УФ-спектр 0,002 % раствора 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты в 95 % этаноле

Результаты исследования УФ-спектров всех партий кислоты **I**, снятых в 95% этаноле, представлены в табл. 2.

Для определения подлинности лекарственных средств методом абсорбционной спектрофотометрии в УФ-области согласно ОФС.1.2.1.1.0003.15 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях» расхождение между наблюдаемыми и указанными длинами волн в максимумах и минимумах поглощения не должно обычно превышать +2

нм. Полученные нами данные УФ-спектров на 5 опытных партиях кислоты **I**, указанные в табл. 2, показывают, что расхождения в максимумах и минимумах поглощения не превышают $\pm 0,6$ нм, что тоже позволяет рекомендовать метод УФ-спектрофотометрии для определения подлинности вещества.

В результате проведения мурексидной пробы (общей реакции подлинности производных ксантина) наблюдали красно-фиолетовое окрашивание.

Таблица 2

Данные УФ-спектрофотометрии 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, снятых в 95 % этаноле

Партия	λ max1, нм	λ max2, нм	λ min, нм	Интервал значений λ max1, нм	Интервал значений λ max2, нм	Интервал значений λ min, нм
1	220,2	295,3	260,1	219,6 $\pm$ 0,6	295,2 $\pm$ 0,6	260,0 $\pm$ 0,5
2	219,3	295,9	260,7			
3	219,8	294,7	259,4			
4	219,5	294,9	259,7			
5	219,1	295,1	259,9			

Для обнаружения характерной реакции определения подлинности кислоты **I**, реакцию проводили различными солями тяжелых металлов с предварительной нейтрализацией

кислоты **I** 0,1 М раствором натрия гидроксида. При проведении реакции с растворами: бария хлорида 5%, кальция хлорида 7,35%, кобальта хлорида 5%, магния сульфата 10% и

цинка сульфата 1% – аналитических эффектов не наблюдали. В реакции кислоты **I** с раствором серебра нитрата 2% образовался бесцветный студенистый осадок. Аналитический эффект в виде белых кристаллических осадков также наблюдали при взаимодействии кислоты **I** с раствором меди (II) сульфата 5%, но осадок выпадал только по истечении 25-30 минут после проведения реакции. Наиболее специфической реакцией для определения подлинности кислоты **I** была реакция с раствором железа (III) хлорида 3%. В результате этой реакции выпадает светло-коричневый осадок, который растворяется в хлороформном слое при добавлении хлороформа. Параллельно проводили контрольный

опыт, в котором при добавлении к 0,1 М раствору гидроксида натрия раствора железа (III) хлорида 3% выпадает светло-коричневый осадок, но при этом он не переходит в хлороформный слой как в исследуемом опыте. Реакцию кислоты **I** с раствором железа (III) хлорида 3% предлагаем как характерную реакцию.

Определение температуры плавления проводили капиллярным методом после предварительного высушивания кислоты **I** в течение 2-х часов при температуре 105°C. По результатам средних значений температуры плавления кислоты **I**, (табл. 3), вычисленных из трех измерений каждой партии, интервал значений составляет 234,6-235,5°C.

Таблица 3

Результаты определения температуры плавления и потери в массе при высушивании 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты

Партия	Средние значения Т.пл. по результатам трех измерений каждой партии, °С	Интервал значений Т.пл. по результатам измерений всех партий, °С	Потеря в массе при высушивании, %
1-я	234,7	234,6-235,5	0,12
2-я	235,3		0,13
3-я	235,5		0,11
4-я	234,9		0,10
5-я	234,6		0,13

Определение потери в массе при высушивании кислоты **I** проводили по способу 1 ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании». По результатам испытаний каждой партии кислоты **I** потеря в массе при высушивании составила не более 0,2% (табл. 3).

Таким образом, по результатам исследования химических и физико-химических свойств для определения подлинности 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты предлагаем следующие методы: ИК-спектроскопия в дисках калия бромида, УФ-спектроскопия в виде 0,002% раствора в 95% этаноле, мурексидная проба, характерная качественная реак-

ция с раствором железа (III) хлорида 3% и измерение температуры плавления.

Выводы

1. Определены описание и растворимость 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты **I**.
2. Изучены химические и физико-химические методы определения подлинности кислоты **I**, по результатам которых для определения подлинности предложены ИК-спектроскопия, УФ-спектроскопия, мурексидная проба, реакция с раствором железа (III) хлорида 3% и измерение температуры плавления.
3. Определена потеря в массе при высушивании.

Сведения об авторе статьи:

Маматов Жекшен Касенович – аспирант кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: mamatovzhk@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Регистр лекарственных средств России. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_308.htm (дата обращения: 03.06.20).
2. FDA U.S. Food&Drug. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-add-drug-treat-episodes-adults-parkinsons-disease> (дата обращения 03.06.2020).
3. Influence of inflammatory disorders on pharmacokinetics of lisofylline in rats: implications for studies in humans / A. Świerczek [et al.] // *Xenobiotica*. – 2019. – Vol. 49, № 10. – P. 1209-1220/
4. Analgesic and anti-inflammatory activity of 7-substituted purine-2,6-diones / M. Zygmunt [et al.] // *Pharmacol. Rep.* – 2014. – Vol. 66. – P. 996-1002.
5. Antidepressant- and anxiolytic-like activity of 7-phenylpiperazinylalkyl-1,3-dimethyl-purine-2,6-dione derivatives with diversified 5-HT1A receptor functional profile / Anna Partyka [et al.] // *Bioorganic & Med Chem.* – 2015. – Vol. 23. – P. 212-221.
6. Arylpiperazinylalkyl derivatives of 8-amino-1,3- dimethylpurine-2,6-dione as novel multitarget 5- HT/D receptor agents with potential antipsychotic activity / G. Chłoń-Rzepa [et al.] // *J Enzyme Inhib Med Chem.* – 2016. – Vol. 31, № 6. – P. 1048-1062.
7. Baetta, R. Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. Similarities and Differences / R. Baetta, A. Corsini // *Drugs*. – 2011. – Vol. 71, № 11. – P. 1441-1467.
8. Havale, S. H. Medicinal chemistry approaches to the inhibition of dipeptidyl peptidase-4 for the treatment of type 2 diabetes / S. H. Havale, P. Manojit // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 17. – P. 1783-1802.
9. Bhat V.B. Antioxidant and Radical Scavenging Properties of 8-Oxo Derivatives of Xanthine Drugs Pentoxifylline and Lisofylline / V.B. Bhat, K.M. Madyastha // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2001. – Vol. 288, № 5. – P. 1212-1217.

10. Synthesis and biological evaluation of the new 1,3-dimethylxanthine derivatives with thiazolidine-4-one scaffold / S. Constantin [et al.] // Chem Central J. – 2017. – Vol. 11, № 12.
11. Синтез и биологическая активность этиловых эфиров 2-[8-арилметилденгидразино-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот / К.Г. Гуревич [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2020. – Т. 54, №3. – С. 37-44.
12. Синтез и изучение влияния на систему гемостаза солей 2-[3-метил-1-пропилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащих тиазановый цикл / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, №5. – С. 140-144.
13. Синтез и антиагрегационная активность 2-[3-метил-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты, содержащих тиазановый цикл / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2018. – Т. 52, №1. – С. 29-32.
14. Соли [3-метил-1-н-пропил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, проявляющие проагрегантную активность / Ф.Х. Камиллов [и др.] // Патент РФ № 2459825. 2012 г. Бюл. № 24.
15. Синтез и антидепрессивные свойства гидразидов 2-[3-метил-7-(тетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты / Л.А. Валеева [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2016. – Т. 55, №6. – С. 8-11.
16. Государственная Фармакопея Российской Федерации. Изд. XIV.

REFERENCES

1. The register of medicines in Russia. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_308.htm (reference date: 03.06.2020).
2. FDA U.S. Food&Drug. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-add-drug-treat-episodes-adults-parkinsons-disease> (reference date: 03.06.2020).
3. Influence of inflammatory disorders on pharmacokinetics of lisofylline in rats: implications for studies in humans / A. Świerczek [et al.] // Xenobiotica. – 2019. – Vol. 49, № 10. – P. 1209-1220/
4. Analgesic and anti-inflammatory activity of 7-substituted purine-2,6-diones / M. Zygmunt [et al.] // Pharmacol. Rep. – 2014. – Vol. 66. – P. 996-1002.
5. Antidepressant- and anxiolytic-like activity of 7-phenylpiperazinylalkyl-1,3-dimethyl-purine-2,6-dione derivatives with diversified 5-HT_{1A} receptor functional profile / Anna Partyka [et al.] // Bioorganic & Med Chem. – 2015. – Vol. 23. – P. 212-221.
6. Arylpiperazinylalkyl derivatives of 8-amino-1,3-dimethylpurine-2,6-dione as novel multitarget 5-HT/D receptor agents with potential antipsychotic activity / G. Chłoń-Rzepa [et al.] // J Enzyme Inhib Med Chem. – 2016. – Vol. 31, № 6. – P. 1048-1062.
7. Baetta, R. Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. Similarities and Differences / R. Baetta, A. Corsini // Drugs. – 2011. – Vol. 71, № 11. – P. 1441-1467.
8. Havale, S. H. Medicinal chemistry approaches to the inhibition of dipeptidyl peptidase-4 for the treatment of type 2 diabetes / S. H. Havale, P. Manojit // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2009. – Vol. 17. – P. 1783-1802.
9. Bhat V.B. Antioxidant and Radical Scavenging Properties of 8-Oxo Derivatives of Xanthine Drugs Pentoxifylline and Lisofylline / V.B. Bhat, K.M. Madyastha // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2001. – Vol. 288, № 5. – P. 1212-1217.
10. Synthesis and biological evaluation of the new 1,3-dimethylxanthine derivatives with thiazolidine-4-one scaffold / S. Constantin [et al.] // Chem Central J. – 2017. – Vol. 11, № 12.
11. Синтез и биологическая активность этиловых эфиров 2-[8-арилметилденгидразино-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот / К.Г. Гуревич [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2020. – Т. 54, №3. – С. 37-44.
12. Синтез и изучение влияния на систему гемостаза солей 2-[3-метил-1-пропилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащих тиазановый цикл / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 5. – С. 140-144.
13. Синтез и антиагрегационная активность 2-[3-метил-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты, содержащих тиазановый цикл / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2018. – Т. 52, № 1. – С. 29-32.
14. Соли [3-метил-1-н-пропил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, проявляющие проагрегантную активность / Ф.Х. Камиллов [и др.] // Патент РФ № 2459825. 2012 г. Бюл. № 24.
15. Синтез и антидепрессивные свойства гидразидов 2-[3-метил-7-(тетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты / Л.А. Валеева [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2016. – Т. 55, № 6. – С. 8-11.
16. Государственная Фармакопея Российской Федерации. Изд. XIV.

УДК 615.322

© А.Р. Ахметьянова, Р.Р. Шакирова, Н.В. Кудашкина, 2020

А.Р. Ахметьянова, Р.Р. Шакирова, Н.В. Кудашкина ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В СБОРЕ, ОБЛАДАЮЩЕМ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Валидация фармакопейных методов анализа проводится на этапе разработки нормативной документации на новые лекарственные средства с целью подтверждения обоснованности выбора метода для определения показателей качества лекарственного средства.

Целью исследований явилась валидация разработанной методики количественного определения флавоноидов в пересчете на лютеолин в сборе, обладающем гипогликемической активностью.

Материал и методы: объектом исследования явился растительный сбор, обладающий гипогликемической активностью, разработанный на кафедре фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ. Количественное определение проводили спектрофотометрическим методом с использованием комплексобразующего компонента. Были подобраны оптимальные условия для спектрофотометрического определения суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин и проведена валидация предложенной методики.

Результаты исследований показали правильность, линейность и прецизионность разработанной методики спектрофотометрического определения суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин.

Выводы: разработанная методика может быть использована для стандартизации сбора, обладающего гипогликемической активностью.

Ключевые слова: валидация, лекарственное растительное сырье, лютеолин, флавоноиды, сахарный диабет.