

Рекомендована д. фармац. наук, доц. С. В. Суром
УДК 547.857.4'211.024'861.3.06:543.422.3
DOI 10.11603/2312-0967.2018.2.9011

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ 1-[7-(2-ГІДРОКСІЕТИЛ-1)-3-МЕТИЛКСАНТИН-8-ІЛ]ПІПЕРАЗИНІЙ ХЛОРИДУ

© Д. Г. Іванченко, Ю. М. Жук, С. О. Васюк, М. І. Романенко

Запорізький державний медичний університет
lebed_yuliya@i.ua

Мета роботи. Розробити та валідувати УФ-спектрофотометричну методику кількісного визначення 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиній хлориду.

Матеріали і методи. Об'єктом дослідження була субстанція 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиній хлориду. В якості розчинника застосовували воду дистильовану.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Spesord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM, мірний посуд класу А.

Результати й обговорення. Для розробки методики кількісного визначення обрано смугу, що спостерігається при 260–320 нм із максимумом поглинання при 289 нм. Згідно з ДФУ розроблену методику валідовано методом стандарту за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, діапазон застосування, прецизійність, правильність та робастність. Розраховані числові показники лінійної залежності свідчать, що методика лінійна в усьому обраному діапазоні концентрацій (73–126 %). Прецизійність визначали на рівні збіжності. Встановлено, що односторонній інтервал окремого значення не перевищує максимально припустиму невизначеність аналізу, тому дана методика є точною. Встановлено, що абсорбція аналізованих розчинів залишається стабільною протягом щонайменше однієї години. Також розраховано прогнозовану повну невизначеність результатів для методики кількісного визначення, яка не перевищує критичного значення. Отже, методика буде давати коректні результати і в інших лабораторіях.

Висновок. Розроблено та валідовано УФ-спектрофотометричну методику кількісного визначення 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиній хлориду.

Ключові слова: 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиній хлорид; кількісне визначення; УФ-спектрофотометрія; валідація.

Вступ. Широкий спектр біологічної активності природних ксантинів стимулював пошук біологічно активних сполук серед їх синтетичних аналогів, що привело до створення ряду лікарських засобів, які успішно застосовують до сьогодні. Це такі відомі препарати, як теофілін, дипрофілін, ксантинолу нікотинат, пентоксифілін, нігексин, сплантин, теокор, теофібрат, гесотанол, ацикловір та інші. Для вищевказаних препаратів характерна бронхолітична, діуретична, антигіпертензивна, гіполіпідемічна та міорелаксуюча дії [1].

Внаслідок численних досліджень встановлено механізм дії багатьох ксантинів на різні системи організму. Так, багато ксантинів є інгібіторами аденозинових та пуринергічних рецепторів [2–6]. Деякі 1,7,8-тризаміщені ксантину проявляють антиагрегаційну та агтикоагулянтну [7–9], бронхолітичну [10, 11] дію. Слід зазначити, що деякі похідні ксантину є перспективними інгібіторами ферментів: фосфоенолпіруваткарбоксікінази, дипептидилпептидази-IV [12, 13]; впливають на синтез інтерлейкінів та цитокинову систему тканин [14]. Також встановлено, що теобромін підвищує рівень холестеролу ЛПВЩ, запобігаючи розвитку

атеросклерозу [15], а деякі 1,3,8-заміщені ксантину можуть знайти застосування при лікуванні порушень ліпідного обміну [16].

Отже, сучасний етап науково-технічного прогресу фармацевтичної науки пов'язаний з розвитком цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук та створенням на їх основі нових високоефективних та малотоксичних лікарських засобів, які б могли конкурувати з дорогими імпортованими препаратами.

З метою розширення арсеналу сучасних вітчизняних лікарських засобів розроблено методику синтезу 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиній хлориду та вивчено його біологічні властивості [17].

Одним із важливих етапів життєвого циклу лікарських засобів є контроль їх якості, який здійснюється сучасними фізико-хімічними методами аналізу, серед яких почесне місце займає спектрофотометрія, в тому числі й в УФ-області спектра.

Згідно з вимогами Європейської Фармакопеї та гармонізованої з нею Державної Фармакопеї України (ДФУ), усі методики контролю якості лікарських препаратів повинні бути валідовані. Валідація є експери-

ментальним доказом того, що методика придатна для виконання поставлених задач.

Отже, наступним етапом дослідження стала розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиній хлориду, а також валідація розробленої методики згідно з ДФУ.

Матеріали і методи. Об'єкти дослідження, розчинники та обладнання

Об'єктом дослідження була субстанція 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиній хлориду. В якості розчинника застосовували воду дистильовану.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM, мірний посуд класу А.

Методика кількісного визначення 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиній хлориду в субстанції

Точну наважку 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиній хлориду (0,03639-0,06285 г) поміщали в мірну колбу ємністю 100,0 мл, розчиняли в воді дистильованій та доводили цим же розчинником до позначки, перемішували. 1,00 мл одержаного розчину перенесли в мірну колбу ємністю 10,00 мл та доводили водою дистильованою до позначки. Абсорбцію вимірювали на фоні розчинника при довжині хвилі 289 нм. Паралельно проводили визначення з 1,00 мл 0,0500 % розчину порівняння 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиній хлориду, який готували шляхом розчинення в воді дистильованій точної наважки субстанції 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиній хлориду. Розрахунок вмісту діючої речовини у відсотках проводили за формулою:

$$C_{\%} = \frac{A \cdot C_0 \cdot 100,00 \cdot 10,00}{A_0 \cdot p \cdot 1,00 \cdot l}$$

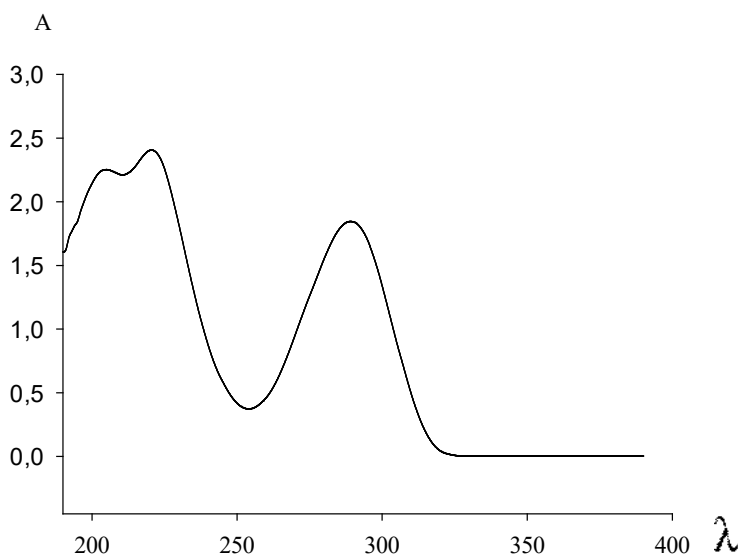


Рис. 1. УФ-спектр поглинання 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиній хлориду у воді дистильованій.

де A – абсорбція досліджуваного розчину;

A_0 – абсорбція розчину порівняння;

C_0 – концентрація спектрофотометрованого розчину порівняння 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиній хлориду (0,005 г у 100 мл);

p – наважка субстанції, г;

l – товщина шару, см.

Результати й обговорення. УФ-спектр 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиній хлориду в воді дистильованій характеризується кількома смугами поглинання. Для розробки методики кількісного визначення обрано смугу, що спостерігається при 260–320 нм з максимумом поглинання при 289 нм (рис. 1).

Валідація методики

Згідно з ДФУ [18], для підтвердження коректності методики при відтворюваності її в іншій лабораторії необхідно проводити прогноз повної невизначеності методики.

Прогноз повної невизначеності методики

Прогнозована повна невизначеність результатів аналізу не повинна перевищувати максимально припустиму невизначеність результатів аналізу $\max \Delta_{As}$.

Повну невизначеність аналізу Δ_{As} можна розбити на складові, пов'язані з невизначеністю пробопідготовки (Δ_{Sp}) та з невизначеністю кінцевої аналітичної операції (Δ_{FAO}). У випадку спектрофотометрії невизначеність кінцевої аналітичної операції складає 0,70 %.

Розрахунки невизначеності пробопідготовки проводили, враховуючи вимоги ДФУ до гранично припустимих похибок для мірного посуду, вагів та приладів.

$$\Delta_{SP} = \sqrt{0,04^2 + 0,12^2 + 0,6^2 + 0,5^2 + 0,04^2 + 0,12^2 + 0,6^2 + 0,5^2} = 1,11\%$$

Повна невизначеність аналітичної методики:

$$\Delta_{AS} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2} = \sqrt{1,11^2 + 0,70^2} = 1,31\% \leq \max \Delta_{AS} = 1,5\%$$

Як бачимо, прогнозована повна невизначеність результатів для методики кількісного визначення не перевищує критичного значення $\max \Delta_{AS} = 1,5\%$. Таким чином, методика буде давати коректні результати і в інших лабораторіях.

Розроблену методику кількісного визначення 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиній хлориду було валідовано відповідно до вимог ДФУ [18] згідно зі стандартизованою процедурою валідації методик кількісного аналізу лікарських засобів методом стандарту за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, діапазон застосування, прецизійність, правильність та робастність (табл. 1).

Лінійність та діапазон застосування методики

Лінійність визначали у межах 73 – 126 % від номінальної концентрації 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиній хлориду. Розчини з відомою концентрацією отримували шляхом розведення 0,0500 % розчину 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиній хлориду – 0,80; 0,85; 0,90; 0,95; 1,00; 1,05; 1,10; 1,15 мл вміщували в колби ємністю 10,00 мл, доводили водою дистильованою до позначки та вимірювали абсорбцію аналізованих розчинів. На основі отриманих даних будували графік залежності абсорбції від концентрації 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиній хлориду (рис. 2). Числові показники лінійної залежності розраховували за допомогою регресійного аналізу методом найменших квадратів (табл. 2).

Таблиця 1. Розрахунок невизначеності пробопідготовки

| Операція пробопідготовки | Параметр розрахункової формули (1) | Невизначеність, $\Delta\%$ |
|---|------------------------------------|--|
| розчин порівняння | | |
| 1) взяття наважки X | ρ_0 | 0,02 мг/50,0 мг $\times 100\% = 0,04\%$ |
| 2) доведення до об'єму в мірній колбі ємністю 100,00 мл | 100,00 | 0,12 % |
| 3) взяття аліквоти піпеткою 1,00 мл | 1,00 | 0,6 % |
| 4) доведення до об'єму в мірній колбі ємністю 10,00 мл | 10,00 | 0,5 % |
| випробовуваний розчин | | |
| 1) взяття наважки X | ρ | 0,02 мг/50,0 мг $\times 100\% = 0,04\%$ |
| 2) доведення до об'єму в мірній колбі ємністю 100,00 мл | 100,00 | 0,12 % |
| 3) взяття аліквоти піпеткою 1,00 мл | 1,00 | 0,6 % |
| 4) доведення до об'єму в мірній колбі ємністю 10,00 мл | 10,00 | 0,5 % |

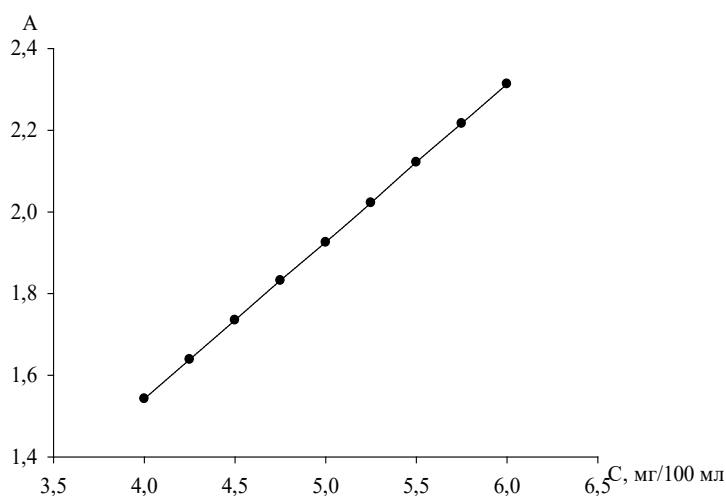


Рис. 2. Графік залежності абсорбції від концентрації 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиній хлориду.

Таблиця 2. Числові показники лінійної залежності

| Величина | Значення | Критерії | Висновок |
|---------------|--------------------|---|------------|
| $b \pm (s_b)$ | 0,3856 ± (0,0006) | – | – |
| $a \pm (s_a)$ | –0,0002 ± (0,0029) | $a \leq \Delta a = t(95\%; 4) \cdot s_a = 0,005393$ | відповідає |
| $s_{x,0}(\%)$ | 0,002857 | $\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%; 4) = 0,8067$ | відповідає |
| r | 0,9999 | $\geq 0,9997$ | відповідає |

Одержані числові показники лінійної залежності свідчать про те, що виконуються усі вимоги щодо параметрів лінійної залежності, тобто лінійність методики підтверджується у всьому обраному діапазоні концентрацій (73–126 %).

Збіжність та правильність

Із трьох наважок досліджуваної речовини готували три розчини, з кожним з яких проводили по три паралельні виміри при аналітичній довжині хвилі (всього 9). Абсорбцію розчину порівняння вимірювали паралельно. Вміст 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиний хлориду у відсотках розраховували за загальноприйнятою формулою.

На основі отриманих даних розраховували середнє значення \bar{X} , відносне стандартне відхилення (RSD) та відносний довірчий інтервал окремого значення (Δ_x) (табл. 3).

Згідно з ДФУ методика є точною на рівні збіжності, якщо одnobічний інтервал окремого значення (Δ_x) не перевищує максимально припустиму невизначеність аналізу (Δ_{As}) – 1,50 %. Виходячи з наведених у таблиці 3 даних запропонована методика є точною.

Робасність

Оцінку робасності проводили на стадії розробки методики. Для цього досліджено стабільність аналізованих розчинів у часі. Встановлено, що абсорбція аналізованих розчинів залишається стабільною протягом щонайменше однієї години.

Висновки. В результаті роботи було розроблено просту, чутливу та економічну спектрофотометричну методику кількісного визначення 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиний хлориду, а також проведено валідацію розробленої методики, згідно з ДФУ за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, діапазон застосування, прецизійність, правильність та робасність.

Таблиця 3. Визначення правильності та точності результатів кількісного визначення 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазиний хлориду в субстанції

| Лікарська речовина | \bar{X} | $ 100 - \bar{X} $ | RSD, % | Δ_x | Δ_d |
|---|-----------|-------------------|---------|------------|------------|
| 1-[7-(2-гідроксіетил-1)-3-метилксантин-8-іл] піперазиний хлорид | 100,19 | 0,19 | 0,00998 | 0,0186 | 1,50 |

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ 1-[7-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ-1)-3-МЕТИЛКСАНТИН-8-ИЛ]ПИПЕРАЗИНИЙ ХЛОРИДА

Д. Г. Иванченко, Ю. Н. Жук, С. А. Васюк, Н. И. Романенко

Запорожский государственный медицинский университет
lebed_yuliya@i.ua

Цель работы. Разработать и валидировать УФ-спектрофотометрическую методику количественного определения 1-[7-(2-гидроксиэтил-1)-3-метилксантин-8-ил]пиперазиний хлорида.

Материалы и методы. Объектом исследования была субстанция 1-[7-(2-гидроксиэтил-1)-3-метилксантин-8-ил] пиперазиний хлорида. В качестве растворителя использовали воду дистиллированную.

Аналитическое оборудование: спектрофотометр Specord 200, весы электронные АВТ-120-5DM, мерная посуда класса А.

Результаты и обсуждение. Для разработки методики количественного определения выбрана полоса, которая наблюдается при 260–320 нм с максимумом поглощения при 289 нм. Согласно ГФУ разработанная методика валидирована методом стандарта по таким валидационным характеристикам, как линейность, диапазон применения, прецизионность, правильность и робасность. Рассчитанные числовые показатели линейной зависимости свидетельствуют о том, что методика линейна во всем выбранном диапазоне концентраций (73–126 %). Прецизионность определяли на уровне сходности. Установлено, что односторонний интервал единичного значения не превышает максимально допустимую неопределенность анализа, поэтому данная методика точная. Доказано, что абсорбция анализируемых растворов остается стабильной на протяжении не менее 1 часа. Также рассчитана прогнозируемая полная неопределенность

результатов для методики количественного определения, которая не превышает своего критического значения. Таким образом, методика будет давать корректные результаты и в других лабораториях.

Вывод. Разработано и валидировано УФ-спектрофотометрическую методику количественного определения 1-[7-(2-гидроксиэтил-1)-3-метилксантин-8-ил]пиперазиний хлорида.

Ключевые слова: 1-[7-(2-гидроксиэтил-1)-3-метилксантин-8-ил]пиперазиний хлорид; количественное определение; УФ-спектрофотометрия; валидация.

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF 1-[7-(2-HYDROXYETHYL-1)-3-METHYLXANTHINE-8-YL]PIPERAZINE CHLORIDE

D. H. Ivanchenko, Y. N. Zhuk, S. O. Vasyuk, M. I. Romanenko

Zaporizhzhia State Medical University

lebed_yuliya@i.ua

The aim of the work. To develop and validate the UV spectrophotometric procedure for the quantitative determination of 1-[7-(2-hydroxyethyl-1)-3-methylxanthine-8-yl]piperazine chloride.

Materials and Methods. The study object was the substance of 1-[7-(2-hydroxyethyl-1)-3-methylxanthine-8-yl]piperazine chloride. Distilled water was used as the solvent.

Analytical equipment: spectrophotometer Specord 200, electronic balance AVT-120-5DM, measuring glassware of class A.

Results and Discussion. The absorption band that observed at 260–320 nm with an absorption maximum at 289 nm was chosen to develop the quantitative determination method. According to SPU, the developed method was validated by the standard method for such validation characteristics as linearity, range of application, precision, accuracy and robustness. The calculated numerical values of linear dependence indicate that the method is linear throughout the selected concentration range (73–126 %). Precision was determined at the level of repeatability. It was found that the one-sided interval of a single value does not exceed the maximum permissible uncertainty of the analysis, so this method is accurate. It was proved that the absorption of the analyzed solutions remains stable for at least 1 hour. The predicted total uncertainty of the results for the quantitative determination method, which does not exceed its critical value, was also calculated. Thus, the method will give correct results in other laboratories.

Conclusion. The UV spectrophotometric procedure for the quantitative determination of 1-[7-(2-hydroxyethyl-1)-3-methylxanthine-8-yl]piperazine chloride was developed and validated.

Key words: 1-[7-(2-hydroxyethyl-1)-3-methylxanthine-8-yl]piperazine chloride; quantitative determination; UV spectrophotometry; validation.

Список літератури

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – изд. 16-е, перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2012. – 1216 с.
2. Luo Y. Preparation, properties, reactions, and adenosine receptor affinities of sulfophenylxanthine nitrophenyl esters: toward the development of sulfonic acids prodrugs with peroral bioavailability / Y. Luo, C. E. Müller // J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 47 (10). – P.1031–1043.
3. Пат. № 2204561 РФ. МПК⁷ С 07 D 473/04, А 61 К 31/522, А 61 Р 9/02. Производные ксантина с концевыми аминированными алкинольными боковыми цепями и лекарственное средство / Геберт У., Дефосса Э., Хайннелт У., Рудольфи К., Гроум Д. Дж. – № 97109533/04; заявл. 06.06.97; опубл. 20.05.03.
4. Пат. 2003/0207879 A1 US, Int. Cl.⁷ А 61 К 31/541, А 61 К 31/5377, А 61 К 31/522, С 07 D 473/02. 8-Heteroaryl xanthine adenosine A_{2B} receptor antagonists / Baraldi P.G., Borea P.A. – заявл. 03.02.03; опубл. 06.11.03.
5. Пат. 102532137 CN, Int. Cl. C07D 473/08, A61K 31/522. 8-Pyrazole substituted xanthine A_{2B} adenosine receptor antagonist and synthesis method and application thereof / Jia Yunhong, Ma Yumei, Cai Dong. – заявл. 05.12.11; опубл. 04.07.12.
6. Protection from myocardial stunning by ischaemia and hypoxia with the adenosine A₃ receptor agonist, IB-MECA / H. L. Maddock, N. M. Gardner, N. Khandoudi [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2003. – Vol. 477 (3). – P. 235–245.
7. Влияние новых солей 3-метил-1-этилксантина на систему гемостаза / Ф. Х. Камилов, Г. А. Тимирханова, А. И. Самородова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – 6 с.
8. Поиск активных соединений среди производных 2-[3-метил-1-этил-7-(диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, влияющих на систему гемостаза / Ф. Х. Камилов, Г. А. Тимирханова, А. И. Самородова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9. – С. 254–256.
9. Поиск соединений, влияющих на систему гемостаза, среди производных солей (3-метилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиазановый цикл / Ф. Х. Камилов, Г. А. Тимирханова, А. В. Самородов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. – 6 с.
10. Пат. 2011/146031 A1 WO, Int.Cl. A61K 31/198 ; A61K 31/522 ; A61P 11/00. Pharmaceutical composition comprising N-acetylcysteine and a xanthine / Mahmut

Bilggic. – № PCT/TR2011/000110 ; заявл. 16.05.11 ; опубл. 24.11.11

11. Hayallah A. M. Design and synthesis of some new theophylline linked amides and schiff's bases as bronchodilators and anti-inflammatory agents / A. M. Hayallah, S. A. Ispier, A. S. Al-Okosh // Int. Res. J. Pharm. Pharmacol. – 2012. – Vol. 2, No. 12. – P. 323–336.

12. Pat. 20040014766 A1 US, Int. Cl.⁷ C 07 D 473/02, A 61 K 31/522. Sulfonamide substituted xanthine derivatives / P. W. Dunter, L. H. Foley, N. J. S. Huby [et al.] – Заявл. 12.06.03; Опубл. 22.01.04.

13. Pat. 2013/0165428 A1 US, Int. Cl. C07D473/06. Xanthine derivatives, the preparation thereof and as pharmaceutical compositions / F. Himmelsbach, M. Mark, M. Eckhardt, E. Langkopf, R. Maier, R. R. H. Lotz. – заявл. 21.02.13; опубл. 27.06.13.

14. Pat. 2002/0103211 A1 US, Int. Cl.⁷ A 61 K 31/522, A 61 K 31/675. Tricyclic fused xanthine compounds and their

uses / B. Gong, P. Klein, M. Coon. – Заявл. 29.11.00; Опубл. 01.08.02.

15. Pat. 2013/0116221A1 US, Int. Cl. A61K31/522, A61K31/56. Theobromine for increasing HDL-cholesterol / R. Draijer, B.-J. H. Van Den Born – заявл. 16.05.11; опубл. 09.05.13.

16. Pat. 2272848 EP, Int. Cl. C07D 473/06, A61P 9/00. Xanthine derivatives as selective HM74A agonists / R. J. D. Hatley, A. M. Mason, I. L. Pinto. – заявл. 08.08.06; опубл. 12.01.11.

17. Пат. № 115953 Україна, МПК C07D 473/06, A61K 31/522.

1-[7-(2-Гідроксietил-1)-3-метилксантин-8-іл]піперазинію хлорид, який виявляє гіпотензивну, стимулюючу дихання, діуретичну та антиагрегантну активність / Романенко М. І., Іванченко Д. Г., Приймєнко Б. О., Самура Б. А. – № а201701097 ; заявл. 06.02.17 ; опубл. 10.01.18 , Бюл. № 1 .

18. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доповнення 2. – 2008. – 620 с.

References

1. Mashkovskiy MD. Medical supplies. [Лекарственные средства] 16th ed. Moscow: ООО "Izdatelstvo Novaya volna"; 2012. Russian.

2. Luo Y, Müller CE. Preparation, properties, reactions, and adenosine receptor affinities of sulfophenylxanthine nitrophenyl esters: toward the development of sulfonic acids prodrugs with peroral bioavailability. J Med Chem. 2004;47(10): 1031-43.

3. Gebert U, Defossa E, Khaynnel U, Rudolphi K, Groum JJ, inventors; Hoechst AG, assignee. Derivatives of xanthine with terminal aminated alkylnol side chains and medicinal agent. RU 2204561 (Patent) 2003 May 20. Russian.

4. Baraldi PG, Borea PA, inventors; King Pharmaceuticals Research and Development Inc, assignee. 8-Heteroaryl xanthine adenosine A_{2B} receptor antagonists. US 2003/0207879 A1 (Patent) 2003 Nov 06.

5. Jia Yu, Ma Yu, Cai D, inventors; Univ liaoning medical, assignee. 8-Pyrazole substituted xanthine A_{2B} adenosine receptor antagonist and synthesis method and application thereof. CN 102532137 (Patent) 2012 Jul 04.

6. Maddock HL, Gardnera NM, Khandoudib N, Briib A, Broadleya KJ. Protection from myocardial stunning by ischaemia and hypoxia with the adenosine A₃ receptor agonist, IB-MECA. Eur J Pharmacol. 2003;477(3): 235-45.

7. Kamilov FK, Timirkhanova GA, Samorodova AI, Khaliullin FA, Murataev DZ. [The effect of new salts of 3-methyl-1-ethylxanthine on the hemostasis system]. Modern problems of science and education. [Internet]. 2012 Dec [cited 2018 Apr 09]; 6: 1-6. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7873>. Russian.

8. Kamilov FK, Timirkhanova GA, Samorodova AI, Murataev DZ, Khaliullin FA. The search for active compounds among the derivatives of 2-[3-methyl-1-ethyl-7-(dioxothietanyl-3)xanthinyl-8-thio]acetic acid, affecting the hemostasis system. Fundam. res. 2011; 9: 254-256.

9. Kamilov FK, Timirkhanova GA, Samorodov AV, Gubaeva RA, Akhmerova AZ, Khaliullin FA. [Search for compounds influencing the hemostasis system among

derivatives of (3-methylxanthinyl-8-thio)acetic acid salts containing thietanic cycle]. Modern problems of science and education. [Internet]. 2011 Nov [cited 2018 Apr 09]; 6: 1-6. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=4977>. Russian.

10. Bilggic M, inventor; Bilggic M, applicant. Pharmaceutical composition comprising N-acetylcysteine and a xanthine. WO 2011/146031 A1 (Patent) 2011 Nov 24.

11. Hayallah AM, Ispier SA, Al-Okosh AS. Design and synthesis of some new theophylline linked amides and schiff's bases as bronchodilators and anti-inflammatory agents. Int Res J Pharm Pharmacol. 2012;2(12): 323-36.

12. Dunter PW, Foley LH, Huby NJS, Pietranico-Cole SL, Yun W, inventors; Hoffmann-La Roche Inc, assignee. Sulfonamide substituted xanthine derivatives. US 20040014766 A1 (Patent) 2004 Jan 22.

13. Himmelsbach F, Mark M, Eckhardt M, Langkopf E, Maier R, Lotz RRR, inventors; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co KG, assignee. Xanthine derivatives, the preparation thereof and as pharmaceutical compositions. US 2013/0165428 A1 (Patent) 2013 Jun 27.

14. Gong B, Klein P, Coon M, inventors; CTI Biopharma Inc, assignee. Tricyclic fused xanthine compounds and their uses. US 2002/0103211 A1 (Patent) 2002 Aug 01.

15. Draijer R, Van Den Born B-JH, inventor; Unilever BCS US Inc, assignee. Theobromine for increasing HDL-cholesterol. US 2013/0116221 A1 (Patent) 2013 May 09.

16. Hatley RJD, Mason AM, Pinto IL, inventors; GlaxoSmithKline LLC, assignee. Xanthine derivatives as selective HM74A agonists. EP 2272848 (Patent) 2011 Jan 12.

17. Romanenko MI, Ivanchenko DH, Priimenko BO, Samura BA, inventors; Romanenko MI, Ivanchenko DH, Priimenko BO, Samura BA, applicants. 1-[7-(2-hydroxyethyl-1)-3-methylxanthine-8-yl]piperazine chloride, exhibiting hypotensive, stimulating respiration, diuretic and anti-aggregate action. UA 115953 (Patent) 2018 Jan 10. Ukrainian.

18. State Pharmacopoeia of Ukraine. 2nd ed. Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr; 2015.

Отримано 26.02.2018