**Purin törəməli preparatların analizi:kofein,kofein-natrium-benzoat,teofillin,teobromin,pentosillin,ksentol-kventol və eufillinin dərman formaları.**

Purin nüvəsi imidazol və pirimidin halqalarından əmələ gəlmişdir. Onun iki izomeri vardır$-$9H-purin və 7H purin:

7

H

N

N

N

N

H

9

8

7

6

5

4

3

2

1

N

N

N

N

 9H purin 7H-purin

**KSANTİN (2,6-DİOKSİPURİN) TÖRƏMƏLƏRİ OLAN**

 **DƏRMAN PREPARATLARI**

Purin alkaloidləri ksantin (2,6-dioksipurin) törəmələridir. Ksantin iki formada-enol (1) və keton (II) formasında olur:

O

H

N

O

H

N

N

N

O

N

H

O

N

N

N

H

H

H

I

I

I

Ksantin (2,6-dioksipurin)

Kofein, teobromin və teofillin purin alkaloidlərinə aiddirlər.

Molekulunda purin əsasları olan nuklein turşularının antimetalotləri konsepsiyası əsasında son illərdə quanin törəmələri olan güclü antivirus vasitələr yaradılmışdır:



6, 9-əvəzli purin tğrəmələri müxtəlif farmakoloji təsir xüsusiyyətlərinə malik olub, aşağıdakı ümumi quruluşa malikdirlər:



9H purinin izosteri 4H-pirazolo-[3,4-d]pirimidindən ibarət heterotsiklik sistemdir:



Bu törəmələrin öyrənilməsi urat konkrementlərinin xaric olmasını təmin edən vasitələrin yaradılmasına səbəb olmuşdur.

Ksantin (2,6-dioksipurin) törəmələrinə kofein, teobromin, teofillin alakloidləri, həmçinin onların sintetik analoqları diprofillin, etofillin, pentoksifillin və duzları kofein natrium-benzoat, aminofillin, ksantinol-nikotinat aiddir.

Bu qrupa aid maddələrin ümumi quruluşunu aşağıdakı kimi göstərmək olar:



Kofein$-$1,3,7-trimetilksantin, teobromin $-$ 3,7-dimetilksantin, teofillin isə 1,3-dimetilksantindir. Hər üç maddə MSS-ə və ürəyin fəaliyyətinə oyandırıcı təsir göstərirlər. Bu cəhətdən kofein daha fəaldır; teobromin və teofillində isə qan damarlarını genəldici və sidikqovucu təsir daha qüvvətlidir.

Kofein ilk dəfə 1819 –cu ildə *Runqe*, teofillin ilk dəfə 1889-cu ildə *Kossel*, teobromin isə 1889-cu ildə qəhvə toxumları və çay yarpaqlarından alınmışdır.

Göstərilən alkaloidlər çay (Thea chinensis L.) yarpaqlarında, qəhvə (Coffea arabica L.) və kola toxumlarında, həmçinində kakao paxlalarında vardır. Çay yarpaqlarında və qəhvə toxumlarında 1-3%-ə qədər kofein, kokao paxlalarında isə 30-ə qədər teobromin vardır.

Çay yarpaqlarında kofein ilə yanaşı az miqdarda teobromin, teofillin və ksantin də vardır. Qeyd etmək lazımdır ki, çay istehsalında tullantı kimi əmələ gələn çay tozundan və qırıntılarından kofein alınır.

Təbii xammallardan kofeinin alınması bir neçə üsulla həyata keçirilir. Üsullardan biri əksaxınlı ekstraksiyadır. Sulu ekstrakt qarışıqlardan təmizlənir, ballast maddələr qurğuşun, kalsium və maqnezium duzllarının köməyilə çökdürülür. Filtrat buxarlandırılır. Soyudulmuş sulu məhlullardan təkrar kristallaşdırma yolu ilə kofein alınır. Oxşar üsulla kakao paxlalarından teobromin alınır.

Hazırda bu alkaloidləri istehsal etmək üçün tam sintez və yarımsintez üsulları tətbiq edilir. Çünki bu üsullar iqtisadi cəhətdən səmərəlidir.

1) Tam kimyəvi sintez 1900-cu ildə alman alimi Traube tərəfindən təklif edilmişdir:

N

H

3

C

C

N

H

3

H

C

O

+

C

C

H

2

C

N

O

O

H

-

H

2

O

C

O

N

3

H

C

O

N

H

C

H

3

C

N

H

 dimetil sidik sianasetat sian-asetildimetil

 cövhəri turşusu sidik cövhəri

C

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

C

H

2

N

H

N

O

H

O

-

H

2

O

1,3-dimetil-4-imin-urasil

C

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

H

N

O

H

[

H

]

C

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

H

2

N

H

2

 1,3-dimetil-4-imin- 1,3-dimetil-4,5-

 -5-izonitrozourasil diaminurasil

H

C

O

O

H

-

H

2

O

C

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

H

2

N

H

C

O

H

N

a

O

H

-

H

2

O

1-3-dimetil-4-amin-

-5-formil aminurasil

C

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

H

(

C

H

3

)

2

S

O

4

C

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

C

H

3

 teofillin kofein

Əgər ilk mərhələdə kondensləşmə üçün sidik cövhəri götürülərsə son məhsul kimi ksantin alınır. Ksantini dimetilsulfat ilə pH 8-9-da metilləşdirdikdə kofein, pH 4-7-də metilləşdirdikdə isə teobromin alınır.

2) Yarımsintez üsulu.

Burada xammal kimi istifadə olunan sidik turşusu sintez vasitəsilə karbamid (NH2CONH2) və asetalın (CH3–CH(OC2H5)2) 1100 C temperaturda kondensləş-məsi nəticəsində və ya quş zılından (quano) alınır. Quş zılında onun miqdarı 25%-ə çatır.

Sidik turşusunu formamidlə işlədikdə ksantin alınır ki, onu da müəyyən şəraitdə metilləşdirməklə kofein və teobromin sintez olunur. Kofeinin alınmasında metilləşdirmə prosesi pH 8-9-da, teobromində isə KOH və metanol iştrakı olmaqla 60-700 C temperaturda apırılır:

H

N

H

O

N

H

N

H

O

N

H

N

H

O

N

H

N

O

N

O

H

C

O

N

H

2

formamid

 sidik turşusu ksantin



**Kofein – Caffeine**

**(Theinum)**

C

H

3

O

N

C

O

N

C

H

3

N

N

H

2

O

.

H

3

M.k. 212,21; 194,19 (susuz)

1,3,7-trimetilksantin

Kofein ağ parlaq, iynəvari kristal və ya ağ kristal poroşokdur, acı dadlıdır. Havada tədricən kristallaşma suyunu itirir. Qızdırdıqda sublimə olunur. Suda tədricən (1:60) həll olur, isti suda və xloroformda asan, spirtdə orta, efirdə çox az həll olur. Ərimə temperaturu 235-2380 C-dir.

**Eyniliyinin təyini**

Ksantin törəmələrinin eyniliyinin təyinində oksidləşmə, çökdürmə və kompleksəmələgətirmə reaksiyalarından istifadə olunur.

1. Ksantin törəmələrinin eyniliyinin təyini üçün tövsiyyə olunan ümumi

səciyyəvi reaksiya *mureksid sınağı*dır.

Mureksid reaksiyasının mahiyyəti ondan ibarətdir ki, ksantin törəmələrini oksidləşdirici maddələrlə (hidrogen-peroksid, bromlu su, nitrat turşusu və s.) qızdırdıqda purin molekulu parçalanır; alloksan və dialuron turşuları əmələ gəlir. Alloksan və dialuron turşularının qarşılıqlı təsiri nəticəsində, ammonyakla təsir etdikdə albalı-qırmızı rəng verən alloksantin törəmələri alınır. Rəngin alınması tetrametilpurpur turşusunun ammonium duzunun əmələ gəlməsi ilə əlaqədardır.

0,1 qr preparatı çini kasaya yerləşdirib 10 damcı duru xlorid turşusu, 10 damcı perhidrol əlavə edib su hamamı üzərində quru qalıq alınana kimi buxarlandırırlar. Qalığı 1-2 damcı NH3 məhlulu ilə isladırlar; al-qırmızı rəng əmələ gəlir. Alınan rəng bir neçə damcı qələvi məhlulu təsirindən itir:

C

H

3

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

H

2

O

2

C

O

N

2

H

N

H

C

H

3

+

metilsidik cövhəri

O

O

O

O

N

N

3

H

C

C

H

3

+

O

C

H

3

O

O

N

N

3

H

C

O

H

H

C

l

 1-3-dimetilalloksan 1,3-dimetildialur

 turşusu

O

C

H

3

O

O

N

N

3

H

C

O

H

O

C

H

3

O

O

N

N

C

H

3

O

N

H

3

tetrametilalloksantin

O

C

H

3

O

O

N

N

3

H

C

N

O

C

H

3

O

C

H

3

N

N

O

4

H

N

tetrametilmureksid

(tetrametilpurpur turşusunun ammonium duzu)

 Bəzi müəlliflərin (A.P. Arzamastsev) fikrinə görə albalı-qırmızı rəngin alınması mezomer stabilləşmiş anionun əmələ gəlməsi ilə əlaqədardır:



2) 0,01 qr preparatı 10 ml suda həll edirlər. Alınmış məhlulun 5 ml-i üzərinə damcı-damcı 0,1%-li tannin məhlulu əlavə edirlər; reaktivin artığında həll olan ağ çöküntü alınır.

3) 0,05 qr preparatı 5 ml isti suda həll edirlər, məhlulu soyudurlar, 10 damcı 0,05 M yod məhlulu əlavə edirlər; çöküntü və bulanıq alınmamalıdır. Bir neçə damcı duru xlorid turşusu əlavə etdikdə qonur çöküntü alınır; çöküntü qələvi məhlulunun artığında həll olur:



 kofein kofein-peryodid

4) Kofeinin ərimə temperaturu 234-2370 C olmalıdır (800C temperaturda daimi çəkiyə kimi qurutduqdan sonra).

5) UB-spektrofotometriya: kofeinin 0,1 M xlorid turşusunda olan məhlulu 273 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

6) Kofein bir çox ksantin törəmələri kimi alkaloidlərə məxsus çökdürücü reaktivlərlə təyin olunur.

7) Kofeinə civə 2-xloridlə təsir etdikdə hər iki maddənin ekvimolekulyar nisbətdə qarışığından ibarət, ağ rəngli kompleks birləşmə (C8H10N4O2 $∙$ HgCl2) əmələ gəlir.

8) İQ-spektroskopiya ilə təyin olunur.

**Təmizliyinin təyini**

Kənar alkaloidlər yoxlanılır: preparatın 10 ml məhlulu (1:100) bir neçə damcı Mayer reaktivi təsirindən bulanıq verməməlidir.

Kənar alkaloidlərin qatışıqları NTX ilə də yoxlanılır. Preparatda teobromin və teofillin qatışıqları 0,5%-dən çox olmamalıdır.

**Miqdarı təyini**

1. Susuz titrləmə üsulu.

 Kofein kimyəvi təbiətinə görə zəif əsas olduğu üçün onun məhlulları neytral reaksiyaya malikdir. Kofein mineral turşularla duz əmələ gətirmir, çünki onlar dərhal hidroliz olunur. Buna görə də kofeinin sulu mühitdə neytrallaşma üsulu ilə təyini mümkün deyil. Susuz mühitdə (xloroform, sirkə turşusu, benzol) isə kofein əsası xassə göstərir və onu turşularla titrləmək mümkündür.

 Əvvəlcədən 800 C temperaturda daimi çəkiyə kimi qurudulmuş 0,15 qr-a yaxın preparatı 10 ml asetat anhidridində su hamamı üzərində qızdırmaqla həll edirlər, üzərinə 20 ml benzol, 5 damcı bənövşəyi kristal məhlulu əlavə edib 0,1 M perxlorat turşusu ilə sarı rəngə kimi titrləyirlər.

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur (T=0,01942 qr/ml).

C

H

3

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

C

l

O

4

.

+

K

o

f

e

i

n

+

H

C

l

O

4

H

2) Spektrofotometriya üsulu (5-ci eynilik təyininə bax).

3) Kompleksonometriya üsulu.

Kofein, teobromin və teofillin Hg2+ ionları ilə 1:1 nisbətində ağ çöküntü – kompleks verirlər (məsələn, kofein C8H10N4O2⋅ HgCl2 birləşmə əmələ gətirir). Odur ki, bu reaksiyadan istifadə edərək dolayı yolla göstərilən preparatların miqdarını təyin edirlər.

4) Serimetriya üsulu. Kofein, teobromin və teofillin Ce(SO4)2 təsirindən oksidləşirlər. Ce(SO4)2-ın artığını yodometriya ilə təyin edirlər. Bunun üçün məhlula 10%-li KI məhlulu və xloroform əlavə edib 0,1 M Na2S2O3 ilə titrləyirlər.

Kofein + 4Ce(SO4)2 + H2O → NH2–CO–NHCH3+ 2Ce2(SO4)3 + 2H2SO4 +

 (metil karbamid)

O

O

O

O

N

N

3

H

C

C

H

3

+

1,3-dimetilalloksan

2Ce(SO4)2 + 2KI → Ce2(SO4)3 + I2 + 2K2SO4

I2 + 2Na2S2O3→ 2NaI + Na2S4O6

5) Yodometriya üsulu (kofein natrium-benzoata bax).

Kofein MSS-ni oyandırıcı və kardiotonik maddə kimi işlənir. 0,05-0,1 qr miqdarında gündə 2-3 dəfə verilir. Poroşok formasında və kombinə edilmiş preparatların tərkibində (kofetamin, pentalgin, sitramon və b.) buraxılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda saxlanır.

**Kofein natrium-benzoat**$-$

**Coffein benzoate Sodium**

C8H10N4O2⋅ C6H5COONa və ya Kofein $∙$ C6H5COONa

Ağ poroşokdur, iysiz və zəif acı dadlıdır. Suda asan, spirtdə orta həll olur.

**Alınması**

Preparatı almaq üçün kofein (40%) və natrium-benzoatın (60%) sulu məhlullarını qarışdırıb, quru qalığa qədər buxarlandırırlar.

**Eyniliyinin təyini**

1) 0,5 qr preparatı 3 ml suda həll edirlər, 1 ml NaOH məhlulu və 10 ml xloroform əlavə edib 1-2 dəqiqə saxlayırlar. Xloroformlu məhlulu Na2SO4-dan çini kasaya süzürlər və quru qalıq alınana kimi buxarlandırırlar. Quru qalığı 3 yerə ayırırlar, onun iki hissəsində kofeinin eyniliyinin təyinində olan birinci və ikinci reaksiyaları aparırlar.

2) Yuxarıda alınmış qalığın bir hissəsini 800 C temperaturda daimi çəkiyə kimi qurudurlar və ərimə temperaturunu təyin edirlər. Quru qalığın ərimə temperaturu 232-2340 C arasında olmalıdır.

3) Preparatın 2 ml məhlulu (1:100) üzərinə 0,2 ml dəmir 3-xlorid məhlulu əlavə edirlər, çəhrayı-sarı rəngli çöküntü əmələ gəlir (benzoat ionu).

6C6H5COONa + 2FeCl3 + 10H2O→ 6NaCl + 3C6H5COOH +

+ (C6H5COO)3Fe ⋅ Fe(OH)3⋅ 7H2O↓

1. Preparat rəngsiz alovu sarı rəngə boyayır.

**Təmizliyinin təyini**

 Preparatın məhlulları rəngsiz və şəffaf olmalıdır; 20%-li sulu məhlulunu qaynar su hamamında 30 dəqiqə müddətində qızdırdıqda bulantı və ya çöküntü alınmalıdır.

**Miqdarı təyini**

1) UB-spektrofotometriya ilə təyin olunur. Preparatın suda məhlulunun optik sıxlığı 272 nm d.u.-da təyin olunur.

2) Kofeinin yodometriya ilə təyini aparılır. 0,3 qr-a yaxın (d.k.) preparatı 100 ml həcmi olan ölçülü kolbada 30 ml suda həll edirlər, 10 ml duru H2SO4, 50 ml 0,05 M yod məhlulu əlavə edib kolbanın həcmini su ilə ölçüyə çatdırırlar və möhkəm qarışdırırlar. Məhlulu 15 dəqiqə saxladıqdan sonra ehtiyatla pambıqdan quru kolbaya süzürlər. Filtratın ilk 10-15 ml-ni atırlar, 50 ml filtratda yodun artığını

0,1 M natrium-tiosulfat məhlulu ilə titrləyirlər, titrləmənin sonunda nişasta əlavə edirlər.

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur.

1 ml 0,05 M yod məhlulu 0,00485 qr kofeinə müvafiqdir; quru maddəyə görə onun miqdarı 38,0%-dən az və 40%-dən çox olmamalıdır.

3) Natrium-benzoatın neytrallaşma (asidimetriya) ilə təyini: 1,5 qr-a yaxın (d.k.) preparatı 250 ml həcmi olan cilalanmış kolbada 20 ml suda həll edirlər, 45 ml efir, 3-4 damcı qarışıq indikator (1 ml metiloranj və 1 ml metilen göyü qarışığı) əlavə edib 0,5 M xlorid turşusu ilə sulu təbəqədə yasəməni rəngə kimi titrləyirlər.

1 ml 0,5 m xlorid turşusu 0,07205 qr natrium-benzoata müvafiqdir; quru maddəyə görə onun miqdarı 58%-dən az və 62%-dən çox olmamalıdır.

C6H5COONa + HCl → C6H5COOH + NaCl

0,1 və 0,2 qr-lıq tabletlərdə, 10 və 20%-li məhlulları 1 və 2 ml miqdarında inyeksiya üçün buraxılır. Kofeində göstərilən məqsədlərlə təyin olunur.

Preparat möhkəm bağlı qablarda saxlanır.

**Teofillin – Theophylline**

.

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

H

2

O

H

1,3-dimetilksantin monohidrat

M.k. 198,18

Ağ kristal poroşokdur, iysizdir. Suda, 95%-li spirtdə, efirdə və xloroformda az, isti suda və 95%-li isti spirtdə asan, turşu və qələvilərdə həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1. Mureksid sınağını verir.

 Kofeindən fərqli olaraq teofillin və teobromin 1-ci və ya 7-ci vəziyyətdə olan imid qrupunun hidrogeni hesabına turşuluq xassəsi göstərirlər. Məhz buna görə də müxtəlif kationlarla (kobalt, civə, mis, gümüş) duzlar əmələ gətirirlər ki, bu xüsusiyyətdən də preparatların eyniliyinin təyinində istifadə olunur. Belə ki, əvvəlcə qələvi ilə təsir edərək teofillinin natrium duzu alınır; kofein, teofillin və teobromini bir-birindən fərqləndirmək üçün kobalt-xlorid məhlulu istifadə olunur. Bu cür şəraitdə teofillin çəhrayımtıl-ağ, teobromin isə bozumtul-mavi rəngli çöküntü verir.

2) 0,5 qr preparatı 2 ml 0,1 M NaOH məhlulu ilə 2 dəqiqə müddətində çalxalayıb süzürlər. Filtrata 3 damcı 2%-li kobalt-xlorid və ya kobalt-nitrat məhlulu əlavə edib qarışdırırlar; çəhrayımtıl-ağ rəngli çöküntü (kobalt-teofillinat) alınır.

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

T

e

o

f

i

l

l

i

n

N

a

O

H

-

H

2

O

N

a

C

o

(

N

O

3

)

2

-

2

N

a

N

O

3

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

C

o

2

2+

3) Teofillini 30-40%-li NaOH məhlulu ilə qaynar su hamamında qızdırıb soyudur və 50%-li asetat turşusu ilə neytrallaşdırırlar. Bu zaman teofillin teofillidinə çevrilir ki, ona da diazonium duzları ilə təsir etdikdə qırmızı rəngli azoboya alınır (bu reaksiyanı pentoksifillin də verir). Əmələ gələn azoboya Hg2+ ionları ilə qırmızı-bənövşəyi rəngli kompleks birləşmə verir.

0

H

N

3

H

C

+

N

H

3

H

C

H

N

N

T

e

o

f

i

l

l

i

n

N

a

O

H

t

C

N

R

N

C

l

O

teofillidin

N

N

N

H

3

H

C

H

N

H

3

H

C

O

N

N

R

teofillidin azoboyası

N

N

N

H

H

N

3

H

C

N

N

R

O

H

H

g

2

+

H3C



teofillidin azoboyasının

civə kompleksi (qırmızı-bənövşəyi)

4) Teofillinin ərimə temperaturu 271-2740 C arasında olmalıdır.

5) Digər purin alkaloidlərindən fərqli olaraq teofillin natrium nitroprussidin qələvidəki məhlulu ilə yaşıl rəng verir. Turşunun artığı təsirindən rəng itir.

6) Teofillin pH 8,5-də (borat bufer məhlulu) 2,6-dixlorxinonxlorimidlə intensiv mavi boyanma verir (indofenol boyası):

-

H

C

l

N

l

C

+

n

i

l

l

i

f

o

e

T

C

l

O

C

l

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

H

C

l

O

C

l

N

7) Teofillinin natrium duzu gümüş duzları ilə səciyyəvi-yarımşəffaf çöküntü veiri; qızdırdıqda çöküntü sıyıqlaşır, soyutduqda isə yenidən bərkiyir:



8) UB-spektrofotomteriya: teofillinin 0,1 M xlorid turşusunda olan məhlulu 272 nm d.u.-da maksimum udma verir.

9) İQ-spektroskopiya ilə 4000-400 sm-1 sahələrdə aparılır.

**Təmizliyinin təyini**

1) Digər purin əsasları yoxlanılır: 0,2 qr preparatın 5 ml ammonyakdakı məhlulu şəffaf və rəngsiz olmalıdır.

2) Üzvi qatışıqlar yoxlanılır: 0,1 qr preparatın 2 ml qatı sulfat turşusunda məhlulu şəffaf və rəngsiz olmalıdır.

**Miqdarı təyini**

1) Gümüş-teofillinatın əmələ gəlməsi və xaric olan nitrat turşusunun neytrallaşmasına (alkalimetriya) əsaslanır:

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

H

+

A

g

N

O

3

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

+

H

N

O

3

A

g

HNO3 + NaOH → NaNO3 + H2O

Əvvəlcədən qurudulmuş 0,08 qr-a yaxın preparatı 5 dəqiqə müddətində qaynadılmış 20 ml qaynar suda həll edirlər, 25 ml 0,02 M gümüş-nitrat, 1-1,5 ml fenol qırmızısı məhlulları əlavə edirlər və 0,02 M NaOH məhlulu ilə bənövşəyi-qırmızı rəngə kimi titrləyirlər (T=0,0036 qr/ml).

2) Spektrofotometriya üsulu: teofillinin 0,1 M natrium-hidroksiddə olan məhlulunun 272 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verməsinə əsaslanır.

3) Serimetriya üsulu ilə aparılır (kofeinə bax).

Teofillin spazmolitik (damarları, bronxları genəldici), diuretik, MSS-nə stimullaşdırıcı təsir göstərir. Miokardın yığılma fəaliyyətini artırır. Teofillin əsasən bronxolitik vasitə kimi qısa müddətli təsir göstərən “adi” dərman formasında deyil, uzunmüddətli təsir göstərən dərman formalarında daha geniş tətbiq olunur. Belə dərmanlara **teofedrin N** (Theophedrinum N), **Teo-Asthalin** (Theo-Asthalin), **Teopek** (Theopecum), **Teobilonq** (Theobiolongum), **Spofillin retard** (Spophylline retard), **Teodur** (Theodur), **Teotard** (Theotard), **Retafil** (Retaphyl), **Ventaks** (Ventax) və b. aiddir.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**Teobromin – Theobromine**

O

N

C

H

3

O

N

C

H

3

N

N

H

M.k. 180,17

3,7-dimetilksantin

Ağ kristal poroşokdur, iysiz və acı dadlıdır. Suda, 95%-li spirtdə, efirdə, xloroformda çox az, isti suda az, duru turşu və qələvi məhlullarında asan həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparat Mureksid sınağını verir.

2) Teofillinin eyniliyinin təyinində olan ikinci reaksiyanı aparırlar; tez itən tünd-bənövşəyi rəng, sonra isə bozumtul-mavi çöküntü (kobalt-teobrominat) alınır.

Reaksiya birinci vəziyyətdə olan imid qrupunda gedir:

ONa

N

a

N

O

N

C

H

3

N

N

T

e

o

b

r

o

m

i

n

N

a

O

H

-

H

2

O

C

H

3



3) 0,05 qr preparatı 3 ml su və 6 ml NaOH məhlulundan ibarət qarışıqda həll edirlər, 1 ml NH3 və 2 ml 5%-li AgNO3 məhlulları əlavə edirlər. Qarışığı çalxaladıqda jelatinə oxşar qatı kütlə (gümüş-teobrominat) alınır; onu 800 C temperaturda qarışdırdıqda sıyıqlaşır, soyutduqda yenidən bərkiyir:



1. UB-spektrofotometriya ilə təyin olunur. Teobrominin 0,1 M natrium-

hidroksiddə olan məhlulunun 272 nm d.u.-da maksimum udma verməsinə əsaslanır.

1. İQ-spektroskopiya ilə təyin olunur.

**Təmizliyinin təyini**

3-metilksantin yoxlanılır. 0,5 qr preparatı sınaq şüşəsinə yerləşdirib 2 ml 0,1 M NaOH məhlulu əlavə edib 2 dəqiqə müddətində çalxalayırlar və süzürlər. Filtrata 3 damcı kobalt-xloridin (və ya kobalt-nitratın) 2%-li məhlulunu əlavə edirlər və tez qarışdırırlar. Alınmış bənövşəyi rəng 2 dəqiqədən gec olmayaraq itməlidir.

**Miqdarı təyini**

1. Teofillində olduğu kimi aparılır. Gümüş-teobrominatın alınmasına və

xaric olan HNO3-ün neytrallaşmasına əsaslanır (T=0,0036 qr/ml):

C

H

3

OAg

N

N

C

H

3

N

O

N

T

e

o

b

r

o

m

i

n

+

A

g

N

O

3

-

H

N

O

3

HNO3 + NaOH → NaNO3 + H2O

1. Serimetriya üsulu ilə aparılır (kofeinə bax).
2. UB-spektrofotometriya üsulu ilə aparılır.

Teobromin spazmolitik (damarları və bronxları genəldici) və diuretik maddə kimi poroşok, tablet (0,25 qr) və digər preparatlarla kombinə edilmiş halda tabletlərdə: **teodibaverin (Theodibaverine), tepafillin (Thepaphylline)** buraxılır.

**Aminofillin – Aminophylline**

**(Euphyllinum)**

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

H

C

H

2

C

H

2

N

H

2

N

H

2

.

Teofillin 1,2-etilendiamin ilə

Tərkibində 80% teofillin və 20% etilendiamin vardır. Ağ və ya zəif sarı rəngli, zəif ammonyak iyli kristal poroşokdur. Havadan karbon qazını udur, nəticədə onun həll olması azalır. Suda həll olur. Preparatın suda məhlulu qələvi reaksiyalıdır.

**Eyniliyinin təyini**

1) Mureksid sınağı nəticəsində al-qırmızı rəng alınır;

2) 0,1 qr preparatı 3 ml suda həll edirlər və 5 damcı mis 2-sulfat məhlulu əlavə edirlər; bənövşəyi rəng – kompleks birləşmə alınır.

C

H

2

C

H

2

N

H

2

N

H

2

3

+

C

u

S

O

4

C

H

2

N

H

2

C

H

2

N

H

2

C

u

3

S

O

4

3) 1 qr preparatı 10 ml suda həll edirlər və universal indikatora görə pH 4-5 olana kimi duru xlorid turşusu ilə neytrallaşdırırlar. Alınmış ağ çöküntünü süzməklə ayırırlar, su ilə yuyurlar və 100-1050 C temperaturda qurudurlar. Qurudulmuş çöküntünün (teofillin) ərimə temperaturu 269-2740 C olmalıdır. Filtrata qələvi mühitdə benzoil-xloridlə təsir etdikdə dibenzoiletilendiamin çökür. Onu ayırıb etanoldan kristallaşdırıb yuyur və qurulurlar. Ərimə temperaturu 250-2510 C olmalıdır.

C

H

2

C

H

2

N

H

2

N

H

2

+

2

C

6

H

5

C

O

C

l

-2

H

C

l

C

H

2

C

H

2

N

H

C

O

C

6

H

5

N

H

C

O

C

6

H

5

 dibenzoiletilendiamin

**Miqdarı təyini**

1) Etilendiaminin neytrallaşma (asidimetriya) ilə təyini:

C

H

2

C

H

2

N

H

2

N

H

2

+

2

H

C

l

N

H

2

H

C

l

C

H

2

C

H

2

N

H

2

H

C

l

.

.

0,3 qr-a yaxın (dəqiq kütlə) preparatı 25 ml təzə qaynadılmış və soyudulmuş suda həll edirlər və 0,1 M xlorid turşusu ilə narıncı-çəhrayı rəngə kimi titrləyirlər (indikator - metiloranj; T=0,003005 qr/ml).

Etilendiaminin miqdarı 14,0-18,0% olmalıdır.

2) Teofillinin gümüş-teofillinat əmələ gətirməsi əsasında təyini: 0,08 qr-a yaxın (d.k.) preparatı 250 ml həcmi olan geniş ağızlı kolbaya yerləşdirib quruducu şkafda 125-1300 C temperaturda 2,5 saat müddətində aminlərin iyi tam çıxıb qurtarana kimi saxlayırlar. Qurudulmuş nümunə kütləni 20 ml təzə qaynadılmış isti suda həll edirlər və 1 dəqiqə müddətində qaynadırlar. Soyudulmuş məhlula 25 ml 0,02 M AgNO3 məhlulu əlavə edirlər və 0,02 M NaOH məhlulu ilə qırmızı-bənövşəyi rəngə kimi titrləyirlər (indikator – fenol qırmızısı; T=0,0036 qr/ml). Teofillinin miqdarı 80,0-85% olmalıdır.

3) Aminofillində teofillinin ekspress üsulla təyini.

Aminofillini dimetilformamid və su qarışığında həll edib 0,1 M NaOH-ın suda məhlulu ilə titrləyirlər (indikator-timol göyü).

Bronxial astmada, bronxların spazmında, diuretik olaraq, işemiyalı insultda, beyin qan dövranının xroniki çatışmazlığında və hipertenziyada işlənir. 0,015 qr-lıq tabletlərdə, 2,4%-li məhlulu 5 və 10 ml miqdarında venaya və 24%-li inyeksiya üçün məhlulu 1 ml miqdarında əzələyə vurmaq üçün buraxılır.

Preparat axıra qədər tam doldurulmuş kip bağlı qablarda, işığın və nəmin təsirindən qorunmaqla saxlanır.

**Pentoksifillin – Pentoxyphylline**

**(Trental, Agapurin, Radomin)**

C

H

3

O

N

N

C

H

3

N

O

2

H

C

N

3

1

4

5

6

7

8

9

/

2

1

2

H

C

2

H

C

2

H

C

C

3

H

C

O

3

4

5

6

2

/

/

/

/

/

3,7-Dimetil-1-(5-oksoheksil)-ksantin və ya

1-(5-oksoheksil)

Bu preparatlar ağ kristal poroşokdur, suda asan,spirtdə az həll olurlar.

Hər iki preparat miotrop spazmolitik vasitələr kimi ətraf və beyin damarlarının patologiyasında, diabetik angiopatiyalarda (qan damarları tonusunun pozuntusu), eşitmənin funksional pozulmasında işlənirlər.

Ksantinol-nikotinat özündə teofillin və nikotin turşusu qrupu preparatlarının təsirini birləşdirir. Pentoksifillin isə adenozin reseptorlarını blokadaya alır və fosfodiesteraza fermentinin təsirini ləngidir.

Ksantinol-nikotinat 0,15 qr-lıq tabletlərdə, 15%-li məhlulu 2 və 10 ml miqdarında ampullarda, pentoksifillin isə 0,1; 0,2; 0,4 qr-lıq tabletlərdə (drajelərdə), 2%-li məhlulu 5 ml miqdarında inyeksiya üçüun buraxılır.

**Eyniliyinin təyini**

1) Ksantinol nikotinatın ərimə temperaturu 180-1860 C, pentoksifillinin ərimə temperaturu isə 103-1060 C olmalıdır.

2) Ksantinol-nikotinatın suda olan 0,001%-li məhlulu 272±2 nm dalğa uzunluğunda maksimum, 245±2 nm dalğa uzunluğunda isə maksimum udma verir (bu göstəriciləri pentoksifellin də verir).

Ksantinol-nikotinatın 0,1 M xlorid turşusundakı məhlulu 267 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

3) Ksantinol-nikotinat üçün nazik təbəqə üzərində (silufol UV-254) xromotoqrafiya aparılır. Bu məqsədlə preparatın 5%-li suda-spirtdə (2:3), standart nümunə kimi nikotin turşusunun 1,4%-li suda-spirtdə (2:3) məhlulları, həlledici kimi *n*-butanol$-$metanol$-$25%-li ammonyak məhlulu–xloroform (8:9:6:14) götürülür. Xromatoqramma UB şualarla aydınlaşdırılır. Xromatoqrammada ksantinol-əsas və nikotin turşusunun standart nümunəsinin ləkələri ilə bərabər, Rf-i nikotin turşusunun standart nümunəsinin Rf-i ilə eyni səviyyədə olan daha bir ləkə olmalıdır.

4) Hər iki preparat ksantrin törəməsi kimi mureksid sınağını verir.

5) Pentoksifillin Dragendorf reaktivi ilə sarı çöküntü əmələ gətirir.

6) İQ-spektroskopiya: tədqiq edilən nümunə və standartın İQ-spektrləri eyni olmalıdır.

**Təmizliyinin təyini**

Pentoksifillin də kənar qatışıqlar (1%-dən çox olmamalıdır), Ksantinol-nikotinatda teofillin (0,5%-dən çox olmamalıdır) NTX ilə yoxlanılır.

**Miqdarı təyini**

Susuz titrləmə üsulu ilə aparılır. Təyinat purin nüvəsinin 9-cu, yan zəncirin 3$'$-cü vəziyyətlərindəki və nikotin turşusunun üçlü azotları hesabına perxloratın əmələ gəlməsinə əsaslanır:



Preparatın nümunə kutləsini buzlu asetat turşusu ilə asetat anhidridi qarışığında (2:10) həll edib 0,1 M perxlorat turşusu ilə sarı rəngə kimi titrləyirlər (indikator – bənövşəyi kristal; E=M.k./3; T=0,01448 qr/ml).

Pentoksifillinin miqdarının təyini kofeində olduğu kimi susuz titrləmə üsulu ilə aparılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda saxlanır.