**Анализ производных пурина: кофеин, кофеина натрия-бензоат, теофиллин, теобромин, пентоксиллин, ксантинола никотинат и эуфиллин в лекарственных формах.**

Пуриновое ядро образовано имидазольным и пиримидиновым кольцами. Он имеет два изомера $-$9H-пурин и 7H-пурин:

7

H

N

N

N

N

H

9

8

7

6

5

4

3

2

1

N

N

N

N

 9H-пурин 7H-пурин

**ЛЕКАРСТВА**

**ПРОИЗВОДНЫЕ КСАНТИНА (2,6-ДИОКСИПУРИНА)**

Пуриновые алкалоиды являются производными ксантина (2,6-диоксипурина). Ксантин существует в двух формах – енольной (1) и кетоновой (II):

O

H

N

O

H

N

N

N

O

N

H

O

N

N

N

H

H

H

I

I

I

Ксантин (2,6-диоксипурин)

Кофеин, теобромин и теофиллин относятся к пуриновым алкалоидам.

На основе концепции антиметаллотов нуклеиновых кислот с пуриновыми основаниями в молекуле в последние годы созданы мощные противовирусные средства с производными гуанина:



6,9-замещенные производные пурина обладают различными фармакологическими эффектами и имеют следующую общую структуру:



Изостер пурина 9H представляет собой гетероциклическую систему, состоящую из 4H-пиразоло-[3,4- d]пиримидина :



Изучение этих производных привело к созданию средств, обеспечивающих выведение уратных конкрементов.

Производные ксантина (2,6-диоксипурина) включают алкалоиды кофеина, теобромина, теофиллина, а также их синтетические аналоги дипрофиллин, этофиллин, пентоксифиллин и их соли кофеина бензоат натрия, аминофиллин, ксантинол-никотинат.

Общую структуру веществ, принадлежащих к этой группе, можно представить следующим образом:



Кофеин $-$представляет собой 1,3,7-триметилксантин, теобромин представляет собой $-$3,7-диметилксантин, а теофиллин представляет собой 1,3-диметилксантин. Все три вещества оказывают стимулирующее действие на ЦНС и сердечную деятельность. В этом отношении кофеин более активен; в то время как теобромин и теофиллин обладают более сильным сосудорасширяющим и мочегонным действием.

*Рунге* в 1819 году , теофиллин впервые был получен *Косселем* в 1889 году , а теобромин был получен из семян кофе и листьев чая в 1889 году.

Эти алкалоиды содержатся в листьях чая (Thea chinensis L.), кофе (Coffea arabica L.) и семенах колы, а также в какао-бобах. Листья чая и кофейные зерна содержат до 1-3% кофеина, а какао-бобы содержат до 30 % теобромина.

В дополнение к кофеину чайные листья также содержат небольшое количество теобромина, теофиллина и ксантина. Следует отметить, что кофеин получают из чайной пыли и обрезков, образующихся как отходы чайного производства.

Существует несколько способов получения кофеина из природного сырья. Одним из методов является противоточная экстракция. Водную вытяжку очищают от примесей, балластные вещества осаждают с помощью солей свинца, кальция и магния. Фильтрат упаривают. Кофеин получают перекристаллизацией из охлажденных водных растворов. Аналогичным способом из какао-бобов получают теобромин.

В настоящее время для получения этих алкалоидов используются методы полного синтеза и полусинтеза. Потому что эти методы экономически эффективны.

1) Полный химический синтез был предложен немецким ученым Траубе в 1900 году:

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

диметилмочевина цианоацетат циано-ацетилдиметил

минеральная кислота мочевина

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-диметил-4-имин-урацил

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-диметил-4-имин- 1,3-диметил-4,5-

 -5-изонитрозоурацил диаминурацил

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-диметил-4-амино-

-5-формиламиноурацил

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

 теофиллин кофеин

Если для конденсации на первой стадии берут мочевину, то в качестве конечного продукта получают ксантин. Метилирование ксантина диметилсульфатом при рН 8-9 дает кофеин, а метилирование при рН 4-7 дает теобромин.

2) Метод полусинтеза.

Мочевая кислота, используемая здесь в качестве сырья, получается путем синтеза мочевины (NH 2 CONH 2 ) и ацеталя (СН 3 –СН(ОС 2 Н 5 ) 2 ) при температуре 110 0 С или в результате птичьего помета (гуано). Его количество в птичьем колокольчике достигает 25%.

При обработке мочевой кислоты формамидом получают ксантин, который при определенных условиях метилируют для синтеза кофеина и теобромина. Процесс метилирования в производстве кофеина осуществляется при рН 8-9, а в теобромине при температуре 60-70 0 С с участием КОН и метанола:

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

 мочевая кислота ксантин



**Кофеин**

C

H

3

O

N

C

O

N

C

H

3

N

N

H

2

O

.

H

3

1,3,7-триметилксантин

Кофеин представляет собой белые блестящие игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок с горьким вкусом. Он постепенно теряет кристаллизационную воду на воздухе. Возгоняется при нагревании. Растворим постепенно (1:60) в воде, мало растворим в горячей воде и хлороформе, умеренно растворим в спирте, очень мало растворим в эфире. Температура плавления 235-238 0 С.

**Определение подлинности**

Реакции окисления, осаждения и комплексообразования используются для определения идентичности производных ксантина.

1. Общие рекомендации для определения подлинности производных ксантина

типичной реакцией является *тест с мурексидом* .

Суть мурексидной реакции заключается в том, что при нагревании производных ксантина с окислителями (перекисью водорода, бромной водой, азотной кислотой и др.) молекула пурина расщепляется; образуются аллоксановая и диалуроновая кислоты. В результате взаимодействия аллоксана и диалуроновой кислоты получают производные аллоксантина, дающие при взаимодействии с аммиаком вишнево-красную окраску. Приобретение окраски обусловлено образованием аммонийной соли тетраметилпурпуровой кислоты.

0,1 г препарата помещают в фарфоровую посуду, добавляют 10 капель концентрированной соляной кислоты, 10 капель пергидроля и выпаривают на водяной бане до получения сухого остатка. Остаток пропитывают 1-2 каплями раствора NH 3 ; образуется малиновый цвет. Полученный цвет теряется под действием нескольких капель щелочного раствора:

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-диметилаллоксан 1,3-диметилдиалур

 кислота

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

тетраметилаллоксантин

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

тетраметилмуроксид

(аммониевая соль тетраметилпурпуровой кислоты)

 По мнению некоторых авторов (А. П. Арзамасцев), приобретение вишнево-красной окраски обусловлено образованием мезомерного стабилизированного аниона:



2) 0,01 г препарата растворяют в 10 мл воды. К 5 мл полученного раствора по каплям добавляют 0,1% раствор танина; выпадает белый осадок, растворяющийся в избытке реактива.

3) растворить 0,05 г препарата в 5 мл горячей воды, охладить раствор, добавить 10 капель 0,05 М раствора йода; осадка и помутнения не должно быть. Коричневый осадок получают при добавлении нескольких капель разбавленной соляной кислоты; осадок растворяется в избытке щелочного раствора:



кофеин

4) Температура плавления кофеина должна быть 234-237 0 С ( после сушки до постоянной массы при 80 0 С).

5) УФ-спектрофотометрия: раствор кофеина в 0,1 М соляной кислоте дает максимальное поглощение при длине волны 273 нм.

6) Кофеин определяют с помощью осаждающих реагентов, специфичных для алкалоидов, таких как многие производные ксантина.

7) При обработке кофеина 2-хлоридом ртути образуется белое комплексное соединение, состоящее из смеси обоих веществ в эквимолекулярных соотношениях (C 8 H 10 N 4 O 2 $∙$HgCl 2 ).

8) Определяется методом ИК-спектроскопии.

**Определение чистоты**

Проверяют наличие посторонних алкалоидов: 10 мл раствора препарата (1:100) не должны мутнеть от действия нескольких капель реактива Майера.

Примеси зарубежных алкалоидов также испытывают с NTX. Добавки теобромина и теофиллина в препарат не должны превышать 0,5%.

**Количественная оценка**

1. Метод безводного титрования.

 Поскольку кофеин по своей химической природе является слабым основанием, его растворы имеют нейтральную реакцию. Кофеин не образует солей с минеральными кислотами, так как они сразу гидролизуются. Поэтому определение кофеина методом нейтрализации в водной среде невозможно. В безводной среде (хлороформ, уксусная кислота, бензол) кофеин проявляет основные свойства и его можно титровать кислотами.

 Около 0,15 г препарата, предварительно высушенного до постоянного веса при температуре 80 0 С, растворяют в 10 мл уксусного ангидрида при нагревании на водяной бане, к нему добавляют 20 мл бензола, 5 капель раствора пурпурного кристалла. и разбавляют 0,1 М хлорной кислотой до желтого цвета , вибрируют.

Параллельно проводят контрольный опыт (Т=0,01942 г/мл).

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) Спектрофотометрический метод (см. 5-е определение идентичности).

3) Метод комплексонометрии.

Кофеин, теобромин и теофиллин дают белый осадок-комплекс в соотношении 1:1 с ионами Hg 2+ (например, кофеин образует соединение C 8 H 10 N 4 O 2 ⋅HgCl 2 ). Поэтому с помощью этой реакции косвенно определяют количество указанных препаратов.

4) Метод сериметрии. Кофеин, теобромин и теофиллин окисляются Ce(SO 4 ) 2 . Избыток Ce(SO 4 ) 2 определяют йодометрическим методом. Для этого к раствору добавляют 10% раствор KI и хлороформ и титруют 0,1 М раствором Na 2 S 2 O 3 .

Кофеин + 4Ce(SO 4 ) 2 + H 2 O →NH 2 –CO–NHCH 3 + 2Ce 2 (SO 4 ) 3 + 2H 2 SO 4 +

(метилмочевина)

O

O

O

O

N

N

3

H

C

C

H

3

+

1,3-диметилаллоксан

2Ce(SO 4 ) 2 + 2KI →Ce 2 (SO 4 ) 3 + I 2 + 2K 2 SO 4

I 2 + 2Na 2 S 2 O 3 →2NaI + Na 2 S 4 O 6

5) Метод йодометрии (см. кофеин бензоат натрия).

Кофеин используется как стимулятор ЦНС и кардиотоническое средство. Дают по 0,05-0,1 г 2-3 раза в день. Выпускается в виде порошка и комбинированных препаратов (кофетамин, пенталгин, цитрамон и др.).

Препарат хранят в плотно закрытой таре.

**Кофеин бензоат натрия**

C8 H10 N4 O 2 ⋅C 6 H 5 COONa или кофеин $∙$C6H5COONa

Это белый порошок без запаха и слегка горьковатого вкуса. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте.

**Синтез.** Для получения препарата смешивают водные растворы кофеина (40%) и бензоата натрия (60%) и упаривают до сухого остатка.

**Определение подлинности**

1) 0,5 г препарата растворяют в 3 мл воды, прибавляют 1 мл раствора NaOH и 10 мл хлороформа и выдерживают 1-2 мин. Раствор хлороформа фильтруют от Na 2 SO 4 в фарфоровую посуду и упаривают до сухого остатка. Сухой остаток делят на 3 части и проводят первую и вторую реакции для определения идентичности кофеина в двух его частях.

2) Часть полученного остатка высушивают при температуре 80 0 С до постоянной массы и определяют температуру плавления. Температура плавления сухого остатка должна быть в пределах 232-234 ° С.

3) К 2 мл раствора препарата (1:100) прибавляют 0,2 мл раствора железа 3-хлорида (1:100), выпадает розово-желтый осадок (бензоат-ион).

6C 6 H 5 COONa + 2FeCl 3 + 10H 2 O →6NaCl + 3C 6 H 5 COOH +

+ (C 6 H 5 COO) 3 Fe ⋅Fe(OH) 3 ⋅7H 2 O↓

1. Препарат окрашивает бесцветное пламя в желтый цвет.

**Определение чистоты**

 Растворы препарата должны быть бесцветными и прозрачными; Если 20% водный раствор нагревать на кипящей водяной бане в течение 30 мин, должна появиться тошнота или осадок.

**Количественная оценка**

1) определяют методом УФ-спектрофотометрии. Оптическую плотность водного раствора препарата определяют при 272 нм ду.

2) Кофеин определяют методом йодометрии. Около 0,3 г (мин) препарата растворяют в 30 мл воды в мерной колбе вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл чистой H 2 SO 4 , 50 мл 0,05 М раствора йода , объем колбу доводят водой до метки и тщательно перемешивают. Выдержав раствор 15 минут, его тщательно фильтруют через вату в сухую колбу. Отбрасывают первые 10-15 мл фильтрата, избыток йода в 50 мл фильтрата

Титруют 0,1 М раствором тиосульфата натрия, в конце титрования добавляют крахмал.

Параллельно проводится контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 0,00485 г кофеина; его содержание должно быть не менее 38,0% и более 40% в пересчете на сухое вещество.

3) Определение бензоата натрия методом нейтрализации (ацидиметрия): около 1,5 г (мин) препарата растворяют в 20 мл воды в полированной колбе объемом 250 мл, 45 мл эфира, 3-4 капли смешанной добавляют индикатор (1 мл смеси метилового оранжевого и 1 мл смеси метиленового синего) и титруют 0,5 М соляной кислотой в водном слое до сиреневого окрашивания.

1 мл 0,5 М соляной кислоты соответствует 0,07205 г бензоата натрия; его содержание должно быть не менее 58% и более 62% в пересчете на сухое вещество.

C 6 H 5 COONa + HCl →C 6 H 5 COOH + NaCl

В таблетках по 0,1 и 0,2 г, 10 и 20% растворы для инъекций выпускают по 1 и 2 мл. Кофеин назначают для указанных целей.

Препарат хранят в плотно закрытой таре.

**Теофиллин – Теофиллин**

.

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

H

2

O

H

1,3-диметилксантина моногидрат

Представляет собой белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде, 95% спирте, эфире и хлороформе, легко растворим в горячей воде и 95% горячем спирте, растворим в кислотах и щелочах.

**Определение подлинности**

1. Дает мурексидовый тест.

 В отличие от кофеина теофиллин и теобромин проявляют кислотные свойства за счет водорода имидной группы в 1-м или 7-м положении. Именно поэтому они образуют соли с различными катионами (кобальта, ртути, меди, серебра), что также используется для определения идентичности лекарств. Так, натриевая соль теофиллина получается при взаимодействии сначала со щелочью; раствор хлорида кобальта используется, чтобы отличить друг от друга кофеин, теофиллин и теобромин. В таких условиях теофиллин дает розовато-белый осадок, а теобромин — серовато-голубой.

2) 0,5 г препарата встряхивают с 2 мл 0,1 М раствора NaOH в течение 2 мин и фильтруют. К фильтрату прибавляют 3 капли 2% раствора хлорида кобальта или азотнокислого кобальта и перемешивают; выпадает розовато-белый осадок (кобальт-теофиллин).

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) Теофиллин нагревают и охлаждают на кипящей водяной бане с 30-40% раствором NaOH и нейтрализуют 50% уксусной кислотой. В это время теофиллин превращается в теофиллид, который при реакции с солями диазония превращается в азокраситель красного цвета (такую реакцию дает и пентоксифиллин). Обработанный азокраситель дает красно-фиолетовое комплексное соединение с ионами Hg 2+ .

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

теофиллин

N

N

N

H

3

H

C

H

N

H

3

H

C

O

N

N

R

теофиллидный азокраситель

N

N

N

H

H

N

3

H

C

N

N

R

O

H

H

g

2

+

H3C



теофиллидиновыйый азокраситель

комплекс ртути (красно-фиолетовый)

4) Температура плавления теофиллина должна быть в пределах 271-274 ° С.

5) В отличие от других пуриновых алкалоидов теофиллин дает зеленую окраску при растворе нитропруссида натрия в щелочи. Он теряет свой цвет из-за избытка кислоты.

6) Теофиллин при рН 8,5 (боратный буферный раствор) дает интенсивную синюю окраску с 2,6-дихлорхинонхлоримидом (индофеноловый краситель):

-

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) Теофиллина натриевая соль с характерным для солей серебра полупрозрачным осадком; при нагревании осадок затвердевает, а при охлаждении снова затвердевает:



8) УФ-спектрофотометрия: раствор теофиллина в 0,1 М соляной кислоте дает максимальное поглощение при 272 нм.

9) Проводится методом ИК-спектроскопии в полях 4000-400 см -1 .

**Определение чистоты**

1) Проверяют другие пуриновые основания: раствор 0,2 г препарата в 5 мл аммиака должен быть прозрачным и бесцветным.

2) Проверяют органические соединения: раствор 0,1 г препарата в 2 мл концентрированной серной кислоты должен быть прозрачным и бесцветным.

**Количественная оценка**

1) Основан на образовании серебряной соли теофиллина и нейтрализации выделяемой азотной кислоты (алкалиметрия):

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

HNO 3 + NaOH →NaNO 3 + H 2 O

Около 0,08 г предварительно высушенного препарата растворяют в 20 мл кипяченой воды в течение 5 минут, прибавляют 25 мл 0,02 М азотнокислого серебра, 1-1,5 мл растворов фенолового красного, 0,02 М раствор NaOH, титруют до фиолетово-красный цвет (Т=0,0036 г/мл).

2) Спектрофотометрический метод: основан на максимальном поглощении раствора теофиллина в 0,1 М растворе гидроксида натрия при длине волны 272 нм.

3) Проводится методом цериметрии (см. кофеин).

Теофиллин оказывает спазмолитическое (расширение сосудов, бронхов), мочегонное, стимулирующее ЦНС действие. Повышает сократительную активность миокарда. Теофиллин более широко используется как препарат длительного действия, а не в «обычной» форме короткого действия, в основном как бронхорасширяющее средство. К таким препаратам относятся **теофедрин Н** (Theophedrinum N), **Тео-Асталин** (Theo-Asthalin), **Теопек** (Theopecum), **Теобилонг** (Theobiolongum), **Спофиллин ретард** (Spophylline retard), **Теодур** (Theodur), **Теотард** (Theotard), **Ретафил** (Retaphyl). , **Вентакс** (Ventax) и другие. принадлежит.

Препарат хранят в плотно укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

**Теобромин – теобромин**

O

N

C

H

3

O

N

C

H

3

N

N

H

3,7-диметилксантин

Это белый кристаллический порошок без запаха и горького вкуса. Очень мало растворим в воде, 95% спирте, эфире, хлороформе, мало растворим в горячей воде, легко растворим в растворах сильных кислот и щелочей.

**Определение подлинности**

1) Препарат проходит тест Мурексида.

2) проводят вторую реакцию, определяющую принадлежность теофиллина; темно-фиолетовая окраска, которая быстро исчезает, а затем получается серовато-голубой осадок (кобальт-теоброминат).

Реакция протекает в имидной группе в первом положении:

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 г препарата растворяют в смеси, состоящей из 3 мл воды и 6 мл раствора NaOH, прибавляют 1 мл NH 3 и 2 мл 5%-ного раствора AgNO 3 . При взбалтывании смеси получается твердая масса, похожая на желатин (серебро-теоброминат); при смешивании при температуре 80 0 С становится пастой, при остывании снова затвердевает:



1. Его определяют УФ-спектрофотометрией. Теобромин 0,1 М натрия-

на основании максимального поглощения при 272 нм ду его раствора в гидроксиде.

1. Определяется методом ИК-спектроскопии.

**Определение чистоты**

Исследуется 3-метилксантин. 0,5 г препарата помещают в пробирку, добавляют 2 мл 0,1 М раствора NaOH, встряхивают 2 мин и фильтруют. К фильтрату добавляют 3 капли 2% раствора хлорида кобальта (или нитрата кобальта) и быстро перемешивают. Приобретенная пурпурная окраска должна исчезнуть не позднее 2 минут.

**Количественная оценка**

1. Осуществляется так же, как и в теофиллине. (образование теобромината серебра и

Выделенной и титрование HNO 3 (Т=0,0036 г/мл):

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 →NaNO 3 + H 2 O

1. Осуществляется методом цериметрии (см. кофеин).
2. Проводится методом УФ-спектрофотометрии.

выпускают в порошке, таблетках (0,25 г) и таблетках в случае комбинации с другими препаратами: **Теодибаверином (Theodibaverine), Тепафиллином (Thepaphylline) .**

**Аминофиллин - Аминофиллин**

**(Эуфиллин)**

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

.

Теофиллин с 1,2-этилендиамином

Он содержит 80% теофиллина и 20% этилендиамина. Представляет собой белый или слегка желтоватый кристаллический порошок со слабым запахом аммиака. Он поглощает углекислый газ из воздуха, в результате чего его растворимость снижается. Растворим в воде. Раствор препарата в воде имеет щелочную реакцию.

**Определение личности**

1) в результате мурексидовой пробы получен малиновый цвет;

2) растворить 0,1 г препарата в 3 мл воды и добавить 5 капель раствора 2-сульфата меди; фиолетовый цвет – получено комплексное соединение.

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 г препарата растворяют в 10 мл воды и нейтрализуют разбавленной соляной кислотой до рН 4-5 по универсальному индикатору. Полученный белый осадок отделяют фильтрованием, промывают водой и сушат при температуре 100-105 ° С. Температура плавления высушенного осадка (теофиллина) должна быть 269-274 ° С. При обработке фильтрата бензоилхлоридом в щелочной среде выпадает в осадок дибензоилэтилендиамин. Его отделяют, кристаллизуют из этанола, промывают и сушат. Температура плавления должна быть 250-251 0 С.

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

дибензоилэтилендиамин

**Количественная оценка**

1) Определение этилендиамина нейтрализацией (ацидометрия):

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

.

.

Около 0,3 г (точная масса) препарата растворяют в 25 мл свежекипяченой и охлажденной воды и титруют 0,1 М соляной кислотой до оранжево-розового окрашивания (индикатор - метиловый оранжевый; Т=0,003005 г/мл).

Количество этилендиамина должно быть 14,0-18,0%.

2) Определение теофиллина по образованию серебряно-теофиллина: около 0,08 г (мин) препарата помещают в широкогорлую колбу объемом 250 мл и выдерживают в сушильном шкафу при температуре 125-130°С. 0 С в течение 2,5 часов до полного исчезновения запаха аминов . Высушенную навеску растворяют в 20 мл свежекипяченой горячей воды и кипятят 1 мин. К охлажденному раствору добавляют 25 мл 0,02 М раствора AgNO 3 и титруют 0,02 М раствором NaOH до красно-фиолетового окрашивания (индикатор – феноловый красный; Т=0,0036 г/мл).Количество теофиллина должно быть 80,0-85%.

3) Определение теофиллина в аминофиллине экспресс-методом.

Аминофиллин растворяют в смеси диметилформамида и воды и титруют 0,1 М раствором NaOH в воде (индикатор - тимоловый синий).

Применяется при бронхиальной астме, спазмах бронхов, как мочегонное средство, при ишемическом инсульте, хронической недостаточности мозгового кровообращения и гипертонической болезни. В таблетках по 0,015 г выпускается 2,4% раствор для внутримышечного введения в количестве 5 и 10 мл, а 24% раствор для инъекций в количестве 1 мл.

Препарат хранят до конца в полностью заполненной таре, предохраняя от света и влаги.

**Пентоксифиллин (Трентал, Агапурин, Радомин)**

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-диметил-1-(5-оксогексил)-ксантин или

1-(5-оксогексил)

Эти препараты представляют собой белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде и мало растворимый в спирте.

Оба препарата применяются в качестве миотропных спазмолитиков при патологии периферических и мозговых сосудов, диабетической ангиопатии (нарушение тонуса сосудов), функциональных нарушениях слуха.

Ксантинол-никотинат сочетает в себе эффекты препаратов группы теофиллина и никотиновой кислоты. Пентоксифиллин блокирует аденозиновые рецепторы и замедляет действие фермента фосфодиэстеразы.

Ксантинол-никотинат в таблетках по 0,15 г, раствор 15% в ампулах по 2 и 10 мл, пентоксифиллин 0,1; 0,2; В таблетках (драже) по 0,4 г выпускается 2% раствор для инъекций в количестве 5 мл.

**Определение личности**

1) Температура плавления никотината ксантина должна быть 180-186 0 С, а температура плавления пентоксифиллина должна быть 103-106 0 С.

2) 0,001% раствор ксантин-никотината в воде дает максимальное поглощение при длине волны 272±2 нм, а максимум при длине волны 245±2 нм (эти показатели дает и пентоксифиллин).

Раствор ксантин-никотината в 0,1 М соляной кислоте дает максимальное поглощение при длине волны 267 нм.

3) Хроматографию проводят на тонком слое (силуфол УФ-254) на ксантин-никотинате. Для этого используют растворы препарата в 5 % водно-спиртовом (2:3), 1,4 % растворы никотиновой кислоты в водно-спиртовом (2:3) в качестве стандартного образца, н-бутанол метанол 25 % раствор аммиака в *качестве* стандартного $-$образца . растворителя $-$берут хлороформ (8:9:6:14). Хроматограмму осветляют УФ-лучами. На хроматограмме наряду с пятнами стандартного образца ксантинового основания и никотиновой кислоты должно быть еще одно пятно, R f -i которого находится на том же уровне, что и R f -i стандартного образца никотиновой кислоты .

4) Оба препарата дают тест на мурексид как производное ксантина.

5) Пентоксифиллин образует с реактивом Драгендорфа желтый осадок.

6) ИК-спектроскопия: ИК-спектры исследуемого образца и эталона должны быть идентичными.

**Определение чистоты**

Также проверяют пентоксифиллин на посторонние примеси (не более 1%), теофиллин в ксантин-никотинате (не более 0,5%), НТХ.

**Количественная оценка**

Его проводят методом безводного титрования. Отнесение основано на образовании перхлоратов за счет триплетных атомов азота никотиновой кислоты в положениях 9 и 3 боковой цепи пуринового ядра :$'$



Навеску препарата растворяют в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (2:10) и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до желтого цвета (индикатор – фиолетовый кристалл; Е=Мк/3; Т=0,01448 г). /мл).

Определение количества пентоксифиллина проводят безводным титрованием, как и с кофеином.

Препарат хранят в плотно закрытой таре.