

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-200-2-24-28

УДК 615.1:543.544.74

8-БРОМ-3-МЕТИЛКСАНТИН СУБСТАНЦИЯСЫН ТАЛДАУДАҒЫ ЖҰҚА ҚАБАТТЫ ХРОМАТОГРАФИЯ ӘДІСТЕМЕСІ

С.К. ОРДАБАЕВА¹ <https://orcid.org/0000-0002-9997-6948>,
Р.Н. БИДАЙБЕК¹, <https://orcid.org/0000-0001-6035-4490>,
И.М. ШӘРІПОВ², <https://orcid.org/0000-0001-5058-0195>,
Б.М. ЖАНТУРИЕВ³, <https://orcid.org/0000-0002-3955-6116>

¹«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы», Шымкент қ., Қазақстан Республикасы,

²«Башқұрт мемлекеттік медицина университеті», Уфа қ., Ресей Федерациясы,

³«Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медицина техникасын ұлттық сараптау орталығы», Астана қ., Қазақстан Республикасы



Ордабаева С.К.

Медицина тәжірибесіне жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды енгізу үшін осы қосылыстардың талдау әдістемелерін жасау қажет. Дәрілік препараттардың өзі екендігін, тазалығын анықтау үшін сенімді, қайталанғыштығы жоғары жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісі болып табылады.

Зерттеудің мақсаты. Жаңа биологиялық белсенді пурин туындысын идентификациялау және тазалығын анықтау үшін жұқа қабатты хроматография әдістемесін жасау.

Материал және әдістері. Зерттеу нысаны ретінде белсенді зат 8-бром-3-метилксантин (РФ) және тектес қоспа 3-метилксантин (РФ) субстанциялары, ЖҚХ әдістемесін жүргізуге арналған құралдар жиынтығы (РФ): «Sorbfil ПТСХ-П-А» (10×10) пластинкалары, «МШ-10» микрошприцтері (ААҚ «Цвет»), хроматографиялық камера, УК-хроматоскоп (Ленхром, УФ-кабинет 254/365), ЖҚХ арналған кептіргіш (УСП 1М), зертханалық электронды аналитикалық таразы (ОНАУS Pioneer, Швейцария) және «х.т.» және «т.д.т.» категориялы еріткіштер мен реактивтер қолданылды.

Нәтижелері және талқылауы. Тәжірибе нәтижелері бойынша этилацетат-метанол-25% аммоний гидроксиді (17:2:1) ерітінділерінен тұратын жылжымалы фаза оптималды болып табылды. Осы жылжымалы фазада негізгі зат 8-бром-3-метилксантиннің Rf мәні 0,71±0,02, жіберілетін тектес қоспаның Rf мәні 0,45±0,02 тең болды. Статистикалық өңдеу жүргізу барысында экспериментті көпретті қайталаудан кейінгі нәтижелер жасалған әдістеменің қайталанғыштығы жоғары екендігін көрсетті, салыстырмалы қателік ±1,81% құрады.

Қорытынды. Алғаш рет жаңа биологиялық белсенді пурин туындысын идентификациялау және тазалығын анықтау үшін жұқа қабатты хроматография әдістемесі жасалды. Жасалған қайталанғыштығы жоғары және сенімді әдістемені 8-бром-3-метилксантин субстанциясының өзі екендігін және тазалығын анықтауға нормативтік құжат жобасына енгізуге ұсынылады.

Негізгі сөздер: пурин, ксантин, жұқа қабатты хроматография, жаңа биологиялық белсенді қосылыс, өзі екендігі, субстанцияның тазалығы.

Сілтеме үшін: Ордабаева С.К., Бидайбек Р.Н., Шарипов И.М., Жантуриев Б.М. 8-бром-метилксантин субстанциясын талдаудағы жұқа қабатты хроматография әдістемесі // Медицина (Алматы). – 2019. - №2 (200). – С. 24-28

РЕЗЮМЕ

МЕТОДИКА ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ В АНАЛИЗЕ СУБСТАНЦИИ 8-БРОМ-3-МЕТИЛКСАНТИНА

С.К. ОРДАБАЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-9997-6948>,
Р.Н. БИДАЙБЕК¹, <https://orcid.org/0000-0001-6035-4490>,
И.М. ШАРИПОВ², <https://orcid.org/0000-0001-5058-0195>,
Б.М. ЖАНТУРИЕВ³, <https://orcid.org/0000-0002-3955-6116>

¹Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан,
²Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Российская Федерация,
³Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, г. Астана, Республика Казахстан

Для внедрения в медицинскую практику новых биологически активных соединений необходимы достоверные методики анализа этих соединений. Для определения подлинности и чистоты лекарственных препаратов достоверным и воспроизводимым является метод тонкослойной хроматографии (ТСХ).

Цель исследования. Разработка методики тонкослойной хроматографии для идентификации и определения чистоты нового биологически активного производного пурина.

Материал и методы. В качестве объектов исследования использованы субстанции активного вещества 8-бром-3-метилксантина (РФ) и родственной примеси 3-метилксантина (РФ). Комплект

Хабарласу үшін: Ордабаева Сауле Кутымовна, фармацевтика ғылымдарының докторы, профессор, Оңтүстік Қазақстан медициналық академиясының фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасының меңгерушісі, пл. Аль-Фараби, 1, Шымкент қ. E-mail: ordabaeva@mail.ru

Contacts: Saule K Ordabayeva, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, «South Kazakhstan Medical Academy», Al-Farabi sq., 1, Shymkent c. E-mail: ordabaeva@mail.ru

Поступила 23.01.2019

приборов для проведения методики ТСХ (РФ): пластинки «Sorbfil ПТСХ-П-А» (10×10), микрошприцы «МШ-10» (ОАО «Цвет»), хроматографическая камера, УФ-хроматоскоп (Ленхром, УФ-кабинет 254/365), сушилка для ТСХ (УСП 1М), лабораторные электронные аналитические весы (OHAUS Pioneer, Швейцария), реактивы и растворители категории «х.ч.» и «ч.д.а.».

Результаты и обсуждение. По результатам эксперимента оптимальной фазой является смесь растворителей, состоящая из этилацетата-метанола-гидроксида аммония 25% (17:2:1). При этом наблюдалось четкое разделение пятен основного вещества 8-бром-3-метилксантина и родственной примеси 3-метилксантина. При соблюдении условий методики хроматографирования значение R_f исследуемой субстанции наблюдалось при $0,71 \pm 0,02$, а допустимой примеси – при $0,45 \pm 0,02$. При проведении статистической обработки полученных данных разработанная методика показала высокую воспроизводимость при многократном повторении эксперимента, относительная погрешность составляет $\pm 1,81\%$.

Выводы. Впервые разработана методика тонкослойной хроматографии для идентификации и определения чистоты нового биологически активного производного пурина. Разработанная воспроизводимая и достоверная методика будет предложена для внедрения в проект нормативного документа для определения подлинности и чистоты субстанции 8-бром-3-метилксантина.

Ключевые слова: пурин, ксантин, тонкослойная хроматография, биологически активное соединение, подлинность, чистота субстанции.

SUMMARY

TECHNIQUE OF THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY IN THE ANALYSIS OF SUBSTANCE 8-BROMO-3-METHYLXANTINE

SK ORDABAYEVA¹, <https://orcid.org/0000-0002-9997-6948>,

RN BIDAIBEK¹, <https://orcid.org/0000-0001-6035-4490>,

IM SHARIPOV², <https://orcid.org/0000-0001-5058-0195>,

BM ZHANTURIYEV³, <https://orcid.org/0000-0002-3955-6116>

¹South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent c., Republic of Kazakhstan,

²Bashkir State Medical University, Ufa c., Russian Federation,

³National Center for Expertise of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment, Astana c., Republic of Kazakhstan

To introduce new biologically active compounds into medical practice, it is necessary to develop methods for analyzing these compounds. To determine the authenticity and purity of drugs reliable and reproducible is the method of thin-layer chromatography (TLC).

The aim of the study is to develop a thin layer chromatography technique for identifying and determining the purity of a new biologically active derivative of purine.

Material and methods. The objects of study used the substance of the active substance 8-bromo-3-methylxanthine (RF) and related impurity 3-methylxanthine (RF). A set of instruments for carrying out the TLC technique (RF): plates «Sorbfil PTSH-P-A» (10×10, RF), microsyringes MSH-10 (PC «Tsvet»), chromatographic chamber, UV-chromatoscope (Lenkhrom, UV-cabinet 254/365), dryer for TLC (UCP 1M), laboratory electronic analytical scales (OHAUS Pioneer, Switzerland), reagents and solvents of category «ch.p.» and «p.f.a.».

Results and discussion. According to the results of the experiment, the optimal phase is a mixture of solvents consisting of ethyl acetate-methanol-ammonium hydroxide 25% (17:2:1). At the same time, a clear separation of the spots of the main substance 8-bromo-3-methylxanthine and the related impurity of 3-methylxanthine was observed. When the conditions of the chromatography procedure were observed, the R_f value of the studied substance was observed at $0,71 \pm 0,02$, and the permissible impurity at $0,45 \pm 0,02$. When conducting statistical processing of the data, the developed method showed high reproducibility with repeated repetition of the experiment, the relative error is $\pm 1,81\%$.

Conclusion. For the first time, a thin layer chromatography technique has been developed to identify and determine the purity of a new biologically active purine derivative. The developed, reproducible and reliable methodology will be proposed for introduction into the draft regulatory document for determining the authenticity and purity of the substance 8-bromo-3-methylxanthine.

Keywords: purine, xanthine, thin-layer chromatography, biologically active compound, authenticity, purity of the substance.

For reference: Ordabayeva SK, Bidaibek RN, Sharipov IM, Zhanturiyev BM. Technique of thin-layer chromatography in the analysis of substance 8-bromo-3-methylxanthine. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;2(200):24-28 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-200-2-24-28



Жаңа жоғары эффективті және уыттылығы төмен гетероциклді құрылысты дәрілік заттардың синтезінде маңызды орынды пурин туындылары, оның ішінде ксантиндер алады. Ксантиннің синтети-

калық туындыларын іздеу айтарлықтай келешегі бар және айқын. Себебі, ксантин туындыларының уыттылығы аз және жанама әсерлері едәуір төмен. Ксантин туындыларының басқа гетероциклді қосылыстардан артықшылығы,

олар адам ағзасына бөгде зат емес, ал олардың метаболизмі эволюция үдерісінен өткен [1, 2].

Сонымен қатар ксантин туындыларын алу арзан әрі қолжетімді. Сондықтан, осы топтың биологиялық белсенді қосылыстарының синтезін Башқұрт мемлекеттік медицина университеті (БММУ) аналитикалық және токсикологиялық химия курсымен фармацевтикалық химия кафедрасының ғалымдары кеңінен зерттеп келеді [3, 4].

Жаңа биологиялық белсенді 8-бром-3-метилксантин туындысын профессор Ф.А. Халиуллин әріптестерімен синтездеп алды [5]. Бұл қосылыстың прототиіп химиялық құрылысы және биологиялық әсері бойынша ұқсас, несеп несеп айдайтын әсері бар америкалық Памабром препараты болып табылады [6, 7].

Биологиялық белсенді қосылыстардың сапасы бастапқы және аралық синтез өнімдерінің тазалық дәрежесіне, технологиялық режимнің қадағалануына және сақтау шарттарына байланысты. Сондықтан, фармацевтикалық талдау саласының маңызды зерттеу бағытының бірі - дәрілік заттарды синтездеудегі бастапқы және аралық өнімдерінің сапасын бағалау әдістемелерін жасау болып табылады. Қосылыстардағы тектес қоспалардың жіберілетін мөлшерінің нормасын анықтау үшін талдаудың хроматографиялық әдістері қолданылады. Әдістеме қоспалардың және дәрілік субстанцияның физикалық, химиялық қасиеттері, сонымен қатар сақтау кезіндегі тұрақтылығын есепке ала отырып жоғары сезімталдық, селективтілік және спецификалық көрсеткіштері бойынша ерекшеленуі тиіс [8].

Қосылыстардағы тектес қоспаларды анықтаудың қиыншылығы, олардың химиялық құрылыстарының бір-бірінен болмашы ғана айырмашылығында. Сондықтан, 8-бром-3-метилксантин қосылысының физика-химиялық қасиеттерін зерттеу, өзі екендігін және тазалығын анықтау әдістемелерін жасау өзекті мәселе болып табылады. Синтездеу жолына байланысты зерттелетін субстанциядағы тектес қоспа 3-метилксантин болып табылады [9].

Зерттеудің мақсаты – жаңа биологиялық белсенді пурин туындысын идентификациялау және тазалығын анықтау үшін жұқа қабатты хроматография әдістемесін жасау.

МАТЕРИАЛ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ

Жұмыста зерттеу нысаны ретінде белсенді зат 8-бром-3-метилксантин (8-Br-3-MX; CAS нөмірі 93703-24-3, Ресей Федерациясы) және тектес қоспа 3-метилксантин (3-MX; CAS нөмірі 1076-22-8, РФ) субстанциялары, ЖҚХ әдістемесін жүргізуге арналған құралдар жиынтығы (РФ): «Sorbfil ПТСХ-П-А» (10x10) пластинкалары, «МШ-10» микрошприцтері (ААҚ «Цвет»), УК-хроматоскоп (Лен-хром, УФ-кабинет 254/365), жұқа қабатты хроматографияға арналған кептіргіш (УСП 1М), зертханалық электронды аналитикалық таразы (ОНАUS Pioneer, Швейцария) қолданылды.

Зерттеуде қолданылған реактивтер мен еріткіштер: «х.т.» және «т.д.т.» категориялы 0,1М натрий гидроксиді, 25% аммоний гидроксиді, 0,1М хлорсутек қышқылы ерітінділері, мұзды сірке қышқылы, метанол, этанол, изопропанол, *n*-бутанол, ксилол, хлороформ, ацетон, тазартылған су қолданылды.

Хроматографиялау үшін 8-бром-3-метилксантин

ерітіндісі және келесі куәгер заттың стандартты үлгісі (КЗСҮ) ерітінділері дайындалды.

8-Бром-3-метилксантиннің 2%-дық ерітіндісі. 1г (дәл өлшем) субстанция 50мл жаңа дайындалған 0,1М натрий гидроксиді ерітіндісінде ерітіледі (А1 ерітіндісі).

3-Метилксантин КЗСҮ 0,1%-дық ерітіндісі. 0,1г (дәл өлшем) субстанцияны 100мл өлшегіш қолбаға салып, жаңа дайындалған 50мл 0,1М натрий гидроксиді ерітіндісінде ерітіп, белгісіне дейін осы еріткішпен жеткізеді (А2 ерітіндісі).

8-Бром-3-метилксантиннің 0,1%-дық ерітіндісі. 100мл өлшегіш қолбаға А1 ерітіндісінен 5мл құйып, белгісіне дейін 0,1М натрий гидроксиді ерітіндісімен жеткізеді (А3 ерітіндісі).

НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ТАЛҚЫЛАУЫ

Сенімді және қайталанғыштығы жоғары ЖҚХ әдістемесіне қол жеткізу үшін жылжымалы фазаның (ЖФ) оптимальді құрамын таңдау мақсатында, әртүрлі еріткіштер жүйесі зерттелді. Субстанцияның және мүмкін болатын қоспаның селективті бөлініп шығуы үшін мүмкіндік беретін ЖФ оңтайлы құрамын таңдап алуға келесі еріткіштер жүйесінде хроматографиялық зерттеулер жүргізілді:

1. изопропанол-хлороформ-25% аммоний гидроксиді (9:9:2);
2. хлороформ-ацетон (8:2);
3. этанол-0,1М хлорсутек қышқылы (7:3);
4. *n*-бутанол-этанол-су (4:1:1);
5. хлороформ-*n*-бутанол-25% аммоний гидроксиді (14:8:1);
6. *n*-бутанол-ацетон-хлороформ-25% аммоний гидроксиді (4:3:3:1);
7. *n*-бутанол-этанол-су (4:3:3);
8. *n*-бутанол-этилацетат-су (4:3:3);
9. ксилол-метанол-мұзды сірке қышқылы (8:1:1);
10. этилацетат-метанол-25% аммоний гидроксиді (17:2:1).

Эксперименталды түрде ЖФ таңдап алу үшін келесі әдістеме бойынша зерттеулер жүргізілді.

Өлшемі 10×10см «Sorbfil ПТСХ-П-А» хроматографиялық пластинкасының старт сызығына зерттелетін 8-Br-3-MX субстанциясының және тектес 3-MX қоспасының 0,1%-дық ерітінділерінен 50 мкл-ден (50 мкг) енгізілді. Сынамалар енгізілген пластинкаларды 10мин ауада кептіріп, жоғарыда көрсетілген жылжымалы фазалармен қаныққан камераларға орналастырып, хроматографирледік. Еріткіштің фронты финиш сызығына жеткенде, пластинканы камерадан алып, еріткіштердің иісі кеткенше ауада кептірдік және УК-жарықта қарадық.

8-бром-3-метилксантин және мүмкін болатын қоспаның Rf шамасының жылжымалы фазаға байланысты өзгеруі 1-ші кестеде көрсетілген.

Зерттеулер нәтижесінде, 8-Br-3-MX үшін екінші (№2) еріткіштер жүйесінде старттан айтарлықтай көтерілген жоқ Rf 0,13. Ал үштен сегізінші (№3-8) дейінгі еріткіштер жүйесінде Rf жоғары мәнге ие болды Rf 0,85-0,92. Бірінші және тоғызыншы (№1 Rf 0,48; №9 Rf 0,59) жүйелерде Rf оптимальді мәні байқалғанымен дақтарда із пайда болды. Тек этилацетат-метанол-25% аммоний гидроксиді (17:2:1) ерітінділерінен тұратын жылжымалы фазада дақтар ықшамды (№10 Rf 0,71), Rf 0,2-0,8 аралығында жатқандығы осы

Кесте 1 – 8-бром-3-метилксантиннің және тектес қоспаның Rf мәндері

ЖФ №	Зерттелетін заттың Rf ($\pm 0,02$) мәні	
	I	II
1	0,48	0,55
2	0,13	0,11
3	0,85	0,89
4	0,87	0,90
5	0,92	0,88
6	0,85	0,87
7	0,88	0,91
8	0,86	0,85
9	0,58	0,47
10	0,71	0,45

Ескерту: I - 8-бром-3-метилксантин, II – 3-метилксантин

еріткіштер жүйесінің оптимальді екендігін дәлелдейді. Өдістеменің сезімталдығы 0,5% (1 мкг/мл) екендігі анықталды. Осыған байланысты зерттелетін субстанцияның өзі екендігін және тазалығын анықтау үшін келесі әдістеме жасалынды.

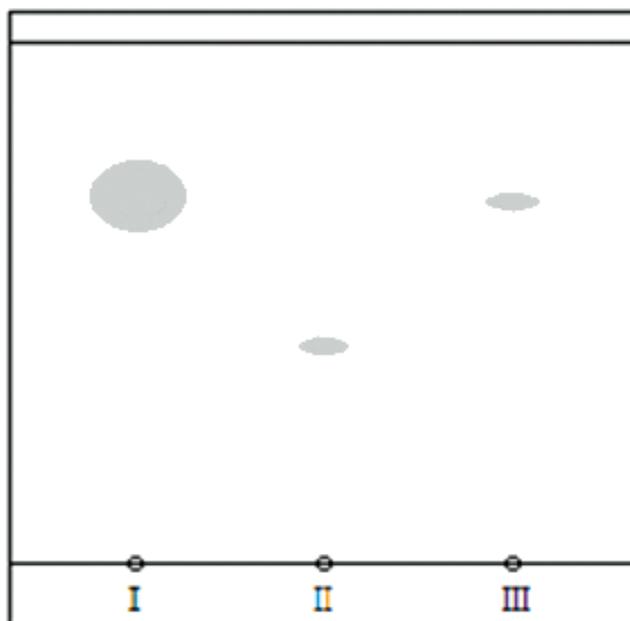
8-Бром-3-метилксантин тектес қоспаларды анықтау әдістемесі. 1г (дәл өлшем) субстанциясы 50мл жаңа дайындалған 0,1М натрий гидроксиді ерітіндісінде ерітеді (2%-ды ерітінді). Өлшемі 10×10 см «Sorbfil ПТСХ-II-A» хроматографиялық пластинкасының старт сызығына 8-бром-3-метилксантин ерітіндісінен 10 мкл (200 мкг). Содан соң жанына 8-бром-3-метилксантин және 3-метилксантиннің 0,1%-ды куәгер заттың стандартты үлгісі (КЗСҮ) ерітінділерінен 2 мкл-ден (2 мкг) енгізіледі. Сынамалар енгізілген пластинканы 10мин ауада кептіріп, этилацетат-метанол - 25% аммоний гидроксиді (17:2:1) жылжымалы фазасы бар камераға орналастырып, хроматографиялайды. Еріткіштің фронты финиш сызығына жеткенде, пластинканы камерадан алып, еріткіштердің иісі кеткенше ауада кептіреді және УК-жарықта қарайды.

Хроматограммада негізгі дақтан бөлек, өлшемі және флуоресценция интенсивтілігі бойынша КЗСҮ дағынан аспайтын, қосымша дақтар жіберіледі. Қоспа мөлшері 1%-дан аспауы тиіс.

Хроматограммада көрсетілгендей (сурет 1) зерттелетін субстанция (I,III) және тектес қоспа (II) таңдап алынған жылжымалы фазаны қолдану барысында айқын бөлініп шығуын Rf мәндері дәлелдеді.

Осы әдістеме бойынша, зерттелетін субстанцияның 5 зертханалық үлгісінің тазалығын анықтау барысында, хроматограммаларда негізгі 8-Br-3-MX дағынан басқа бөгде дақ байқалмады. Бұл нәтиже осы субстанциясының тектес қоспалардан таза екендігін дәлелдейді. Сондықтан, ары қарай зерттеулерде куәгер заттың стандартты үлгісі ретінде 8-Br-3-MX субстанциясы қолданылды.

8-Бром-3-метилксантиннің КЗСҮ 0,1%-дық ерітіндісін дайындау. 0,1 г (дәл өлшем) 8-бром-3-метилксантинді 100мл өлшегіш қолбаға салып, жаңа дайындалған 50мл 0,1М натрий гидроксиді ерітіндісінде ерітіп, белгісіне дейін осы еріткішпен жеткізіп, араластырады. Ерітіндінің жарамдылық мерзімі 1 ай.



Сурет 1 – Этилацетат-метанол-25% аммоний гидроксиді (17:2:1) ЖФ жүйесіндегі 8-бром-3-метилксантиннің және мүмкін болатын қоспаның хроматограммасы:
I – 8-бром-3-метилксантин ерітіндісі (200 мкг);
II – 3-метилксантин КЗСҮ ерітіндісі (2 мкг);
III – 8-бром-3-метилксантин КЗСҮ ерітіндісі (2 мкг).

Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын анықтау. Егер КЗСҮ ерітіндісінің хроматограммасында 8-бром-3-метилксантиннің дақтары анық көрініп, Rf мәні $0,71 \pm 0,02$ тең болса (этилацетат-метанол-25% аммоний гидроксиді (17:2:1) жылжымалы фаза жүйесін қолданғанда), хроматографиялық жүйе жарамды болып табылады.

ҚОРЫТЫНДЫ

Жаңа биологиялық белсенді пурин туындысын идентификациялау және тазалығын анықтау үшін жұқа қабатты хроматография әдістемесі жасалды. Тәжірибе нәтижелеріне сәйкес этилацетат-метанол - 25% аммоний гидроксиді ерітіндісі (17:2:1) жылжымалы фазасы оптимальды болып табылды. Осы жылжымалы фазада 8-бром-3-метилксантин және тектес қоспа 3-метилксантин дақтары айқын бөлініп шықты. Сондықтан, жасалған әдістемені 8-бром-3-метилксантиннің өзі екендігін және тазалығын анықтауға ұсынылады.

Зерттеу мәлдірлігі

Зерттеуге демеушілік қолдау көрсетілген жоқ. Авторлар баспаға ұсынылған қолжазбаның түпкілікті нұсқасы үшін толық жауап береді.

Қаржылық және басқа да қарым-қатынастар туралы декларация

Барлық авторлар мақаланың концепциясын дайындауға және қолжазбаны жазуға қатысты. Қолжазбаның түпкілікті нұсқасын барлық авторлар мақұлдады. Авторлар мақала үшін қаламақы алған жоқ.

Мүдделер қайшылығы

Авторлар мүдделер қайшылығының жоқ екендігін мәлімдеуде.

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР

1 Романенко Н.И., Назаренко М.В., Корниенко В.И., Самура Б.А., Пахомова О.А. Синтез, физико-химические и биологические свойства 8-аминозамещенных 7-(2-арил-2-оксоэтил) ксантинов // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – №8. – С. 24-27

2 Спасов А.А., Халиуллин Ф.А., Бабков Д.А., Тимирханова Г.А., Кузнецова В.А., Науменко Л.В., Мулеева Д.Р., Майка О.Ю., Прохорова Т.Ю., Е.А. Синтез и антидиабетическая активность производных тиазоло[2,3-*f*]пурина и их аналогов // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – №7. – С. 13-19

3 Карабаева А.Н., Асылбекова А.Д., Ордабаева С.К., Шарипов И.М. Метод тонкослойной хроматографии в анализе субстанции 2,4,5-трибром-1-(1-оксотетанил-3)-имидазола // Инновационные достижения в современной фармации и медицине. Вестник ЮКГФА. – 2017. – Т.2, №1(78). – С. 174-179

4 Karabayeva A.N., Ordabayeva S.K., Sharipov I.M., Asilbekova A.D. The development of methods for assessing the quality of the substance 2,4,5-tribromo-1-(1-oxathiolanes-3)-imidazole // Перспективы развития биологии, медицины и фармации. Вестник ЮКГФА. – 2016. – Т.2, №4(77). – С. 149-153

5 Шабалина Ю.В., Шарафутдинов Р.М., Губаева Р.А., Халиуллин Ф.А. Синтезы и реакции тиетанилксантинов. Материалы XIV молодежной конференции по органической химии. – Екатеринбург, 2011. – С. 518-521

6 The United States Pharmacopeial Convention. – 2008. – Vol. 32. – P. 2563-2564

7 Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М.: ЮБМ Медика Рус. – 2013. – 1640 с.

8 Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопөеясы. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі. – 2008. – Т. 1. – 592 б.

9 Валева Л.А., Давлятова Г.Г., Шабалина Ю.В., Исакова А.В., Халиуллин Ф.А., Никитина И.Л. Синтез и антидепрессивные свойства гидразида 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – №6 – С. 8-11

REFERENCES

1 Romanenko NI, Nazarenko MV, Kornienko VI, Samura BA, Pakhomova OA. Synthesis, physicochemical and biological properties of 8-aminosubstituted 7-(2-aryl-2-oxethyl) methylxanthines. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Chemical Pharmaceutical Journal*. 2014;8:24-27 (In Russ.)

2 Spasov AA, Khaliullin FA, Babkov DA, Timirkhanova GA, Kuznetsova VA, Naumenko LV, Muleeva DR, Maika OYu, Prokhorova TYu, Sturova EA. Synthesis and antidiabetic activity of thiazolo[2,3-*f*]purine derivatives and their analogs. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Chemical Pharmaceutical Journal*. 2017;7:13-19 (In Russ.)

3 Karabayeva AN, Asilbekova AD, Ordabayeva SK, Sharipov IM. The method of thin-layer chromatography in the analysis of the substance 2,4,5-tribromo-1-(1-oxothiethan-3)-imidazole. *Innovatsionnyye dostizheniya v sovremennoy farmatsii i meditsine. Vestnik UKGFA = Innovative achievements in modern pharmacy and medicine. Vestnik of SKSPhA*. 2017;2,1(78):174-179 (In Russ.)

4 Karabayeva AN, Ordabayeva SK, Sharipov IM, Asilbekova AD. The development of methods for assessing the quality of the substance 2,4,5-tribromo-1-(1-oxathiolanes-3)-imidazole. *Perspektivy razvitiya biologii, meditsiny i farmatsii. Vestnik UKGFA = Prospects for the development of biology, medicine and pharmacy. Vestnik of SKSPhA*. 2016;2,4(77):149-153 (In Russ.)

5 Shabalina YuV, Sharafutdinov RM, Gubayeva RA, Khaliullin FA. *Sintezy i reaktsii tietanilksantinov. Materialy XIV molodezhnoy konferentsii po organicheskoy khimii* [Syntheses and reactions of thietanilxanthines. Proceedings of the XIV Youth Conference on Organic Chemistry]. Yekaterinburg; 2011. P. 518-21

6 The United States Pharmacopeial Convention. 2008;32:2563-2564

7 *Spravochnik Vidal. Lekarstvennyye preparaty v Rossii*. [Reference Vidal. Medications in Russia] Moscow: UBM Medica Rus; 2013. P. 1640

8 *Qazaqstan Respublikasının Memlekettik Farmakopeyasi* [State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan] Almaty: Publishing House "Zhibek zholy"; 2008; T. 1. P. 592

9 Valeeva LA, Davlyatova GG, Shabalina YuV, Isakova AV, Khaliullin FA, Nikitina IL. Synthesis and antidepressant properties of 2-[3-methyl-7-(thietanyl-3)-1-ethylxanthinyl-8-thio]acetic acid hydrazides. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Chemical Pharmaceutical Journal*. 2016;6:8-11 (In Russ.)