







А.И. Петраков 
С.В. Кривошеков 
А.М. Гурьев 
М.В. Белоусов 

Получение и аттестация первичного стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидрофтализиноло[2,3-*F*]ксантина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050, Российская Федерация

✉ *Петраков Александр Игоревич; aipp19@yandex.ru*

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Эффективное функционирование системы контроля качества лекарственных препаратов невозможно без использования стандартных образцов в процессе валидации и верификации аналитических методик. Особую актуальность приобретает разработка стандартных образцов для контроля качества фармацевтических субстанций, впоследствии используемых в целях фармацевтической разработки новых лекарственных препаратов.

ЦЕЛЬ. Разработка способа получения и проведение аттестации первичного стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидрофтализиноло[2,3-*F*]ксантина для его последующего применения в контроле качества лекарственных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Стандартный образец получали перекристаллизацией 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидрофтализиноло[2,3-*F*]ксантина из этанола. Структуру стандартного образца устанавливали методами ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и инфракрасной (ИК) спектроскопии, чистоту определяли методом баланса масс, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (родственные примеси), а также методом неводной ацидиметрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выполнена оценка физико-химических характеристик стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидрофтализиноло[2,3-*F*]ксантина, в том числе подтверждение структуры методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, определение потери в массе при высушивании 0,073±0,015%, сульфатной золы 0,080±0,009%, родственных примесей (не обнаружено), тяжелых металлов (не более 0,002%) и элементного состава (С – 53,68±0,17%; Н – 6,32±0,02%; N – 20,81±0,09%; O – 9,52±0,06%; S – 9,57±0,04%), количественное определение методом неводной ацидиметрии 99,74±0,12% и методом баланса масс 99,85±0,01%.





ВЫВОДЫ. Предложен способ получения стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидрофтализиноло[2,3-*F*]ксантина. Физико-химические характеристики полученного образца соответствуют требованиям, предъявляемым к стандартному образцу, что позволяет рекомендовать данный образец для использования в качестве эталонного материала при проведении контроля качества лекарственных средств 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидрофтализиноло[2,3-*F*]ксантина.

Ключевые слова: стандартный образец; ЯМР; ИК-спектроскопия; ВЭЖХ; 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидрофтализиноло[2,3-*F*]ксантин; аттестация; индуктор монооксигеназной системы гепатоцитов

Для цитирования: Петраков А.И., Кривошеков С.В., Гурьев А.М., Белоусов М.В. Получение и аттестация первичного стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидрофтализиноло[2,3-*F*]ксантина. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(6):655–663. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-655-663>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания 720000Ф.99.1.БН62АБ28000.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alexandr I. Petrakov 
Sergei V. Krivoshchekov 
Artem M. Guriev 
Mikhail V. Belousov 

Obtaining and Certifying Primary Reference Standard of 6,8-Dimethyl-2-Piperidinomethyl-2,3-Dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine

Siberian State Medical University,
2 Moskovsky Hwy, Tomsk 634050, Russian Federation

✉ **Alexandr I. Petrakov**; aipp19@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. An effective quality control system for medicinal products is impossible without reference standards used for validation and verification of analytical procedures. It is especially relevant to develop reference standards for quality control of new active pharmaceutical ingredients used to develop medicinal products.

AIM. This study aimed to develop a method for obtaining and certifying a primary reference standard of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine to be used in quality control of medicinal products.

MATERIALS AND METHODS. A reference standard was obtained by recrystallising 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine from ethanol. The structure of the reference standard was defined by nuclear magnetic resonance and infrared spectroscopy; purity was measured by mass balance, high-performance liquid chromatography (related impurities), and titration (non-aqueous acidimetry).

RESULTS. The study assessed physical and chemical properties of a reference standard for 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine. This included structure elucidation by infrared and nuclear magnetic resonance spectroscopy; loss on drying $0.073 \pm 0.015\%$; sulfate ash $0.080 \pm 0.009\%$; related substances (not found); heavy metal impurities (not more than 0.002%); elemental composition (C – $53.68 \pm 0.17\%$; H – $6.32 \pm 0.02\%$; N – $20.81 \pm 0.09\%$; O – $9.52 \pm 0.06\%$; S – $9.57 \pm 0.04\%$); quantitative determination by non-aqueous titration $99.74 \pm 0.12\%$, and mass balance $99.85 \pm 0.01\%$.

CONCLUSION. We have developed production process of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine reference standard. Physical and chemical properties of the above standard comply with the requirements and allow us to recommend 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine as a reference in the quality control of medicinal products.

Keywords: reference standard; nuclear magnetic resonance; NMR; infrared spectroscopy; IR spectroscopy; high-performance liquid chromatography; HPLC; 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine; certification; inductor of monoxygenase hepatocyte system

For citation: Petrakov A.I., Krivoshchekov S.V., Guriev A.M., Belousov M.V. Obtaining and certifying primary reference standard of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(6):655–663. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-655-663>

Funding. The study was carried out within the framework of the state Assignment 720000F.99.1.BN62AB28000.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Расширение арсенала средств, применяющихся для нормализации детоксицирующей функции печени, является одним из актуальных направлений разработки новых лекарственных средств в связи с напряженной эпидемиологической ситуацией и высокой смертностью от последствий гепатитов различной этиологии [1, 2]. В ряду перспективных соединений с таким действием рассматриваются производные ксантина [3]. Соединения этой группы проявляют выраженные биологически активные свойства

как ингибиторы триптофангидроксилазы, используемые для лечения заболеваний, связанных с избытком серотонина [4, 5]; индукторы монооксигеназной системы гепатоцитов [7, 8]; ингибиторы нуклеазы CAF1, подавляющие рост опухолей (гидроксипроизводные ксантинов) [6]; 7-замещенные производные обладают антиагрегационной активностью и антидепрессивными свойствами [9, 10]. Еще одно производное ксантина, 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантин (ДПДТК) [11], избирательно и селективно воздействует

на монооксигеназную систему гепатоцитов, вызывая индукцию цитохрома P450 [12, 13], что улучшает детоксицирующую функцию печени при токсическом повреждении и способствует защите клеток от окислительного стресса.

Разработка нового препарата предусматривает аналитическое сопровождение контроля качества этого препарата. Надлежащее функционирование системы контроля качества сырья, фармацевтической субстанции и лекарственных препаратов невозможно без применения в работе стандартных образцов (СО) [14]. В связи с отсутствием методик получения СО ДПДТК актуальной становится разработка способа получения первичного стандартного образца ДПДТК и последующая его аттестация.

Цель работы – разработка способа получения и проведение аттестации первичного стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидро-1,2,4-триазоло[2,3-*F*]ксантина для последующего применения его в контроле качества лекарственных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Первичный СО получали однократной перекристаллизацией ДПДТК (получен в лаборатории поиска малых целевых молекул ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России) из этанола 96%. ДПДТК массой 10 г вносили в круглодонную колбу, приливали к нему 374 г этанола 96% и перемешивали при кипении в течение 30 мин, затем перемешивание останавливали и охлаждали раствор до +10 °С. Надосадочный раствор декантировали, выпавший осадок помещали на воронку Бюхнера с фильтровальной бумагой типа «Белая лента» и промывали 50 г этанола 96% под вакуумом. После отмывки осадок помещали в колбу роторного испарителя Laborota HEI-VAP Advantage Heidolph (Heidolph, Германия) с химической вакуумной системой MZ 2C NT + AK + M + D (Heidolph, Германия) и высушивали в течение 6 ч. Режим высушивания: температура +40 °С, остаточное давление – 20–30 мбар, скорость вращения – 40 об./мин.

Методы

При определении основных параметров аттестации использовали взаимодополняющие

методы анализа. Для подтверждения структуры СО ДПДТК, согласно ОФС.1.1.0007¹, использовали методы *ядерного магнитного резонанса (ЯМР)* и *инфракрасной спектроскопии (ИК)* [15–17]. Определение значений химических сдвигов в спектрах ядерного магнитного резонанса проводили согласно ОФС.1.2.1.1.0007². ДПДТК практически не растворим в воде и в этаноле 96% при комнатной температуре, поэтому образец для анализа методом ЯМР готовили растворением навесок 10 и 150 мг (для анализа методами ¹H ЯМР и ¹³C ЯМР соответственно) в 0,5 мл дейтерохлороформа (Carl Roth, кат. № 1004921). Спектры регистрировали на спектрометре Bruker AVANCE 400 III HD (Bruker Optik, Германия) с рабочими частотами 400 и 100 МГц соответственно. Запись ИК-спектров проводили в диске KBr на инфракрасном Фурье-спектрометре ФСМ 2201 (ООО «Инфраспек», Россия) согласно ОФС.1.2.1.1.0002³; масса навески испытуемого образца составила 2 мг.

Дополнительно проводили *элементный анализ* (C, H, N, O, S) с использованием CHNS(O) анализатора «EuroEA 3000» (Eurovector, Италия). Навеску образца высушивали до постоянной массы. Результаты анализа сопоставляли с теоретическим содержанием элементов, рассчитанным с помощью программного обеспечения ChemDraw Ultra 12.0.

Определение содержания 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидро-1,2,4-триазоло[2,3-*F*]ксантина в СО проводили прямым (ацидиметрия в неводной среде) и непрямым (метод баланса масс согласно ОФС.1.1.0007⁴) методами. Определяли потерю в массе при высушивании и содержание неорганических примесей (сульфатной золь, тяжелых металлов) [18]. Для взвешивания использовали весы аналитические Acculab ALC-210d (Acculab, США, класс точности: I специальный).

Определение остаточных органических растворителей проводили неспецифическим испытанием «Потеря в массе при высушивании», допускаемым ОФС.1.1.0008⁵, так как при получении ДПДТК и его СО применяли растворитель с низкой токсичностью, этанол, относящийся к 3 классу опасности. Дополнительно проводили *определение содержания этанола методом газовой хроматографии (ГХ)* на газовом хроматографе PANNA 1949, оснащенном системой парового

¹ ОФС.1.1.0007 Стандартные образцы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

² ОФС.1.2.1.1.0007 Спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³ ОФС.1.2.1.1.0002 Спектрометрия в средней инфракрасной области. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁴ ОФС.1.1.0007 Стандартные образцы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁵ ОФС.1.1.0008 Остаточные органические растворители. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

ввода HP 25, колонка DB-624 (30 м × 0,320 мм × 1,80 мкм). **Показатель сульфатной золы** определяли согласно ОФС.1.2.2.2.0014⁶, с массой навески 1,0 г; **тяжелые металлы** определяли согласно ОФС.1.2.2.2.0012⁷, метод 3Б. **Потерю в массе при высушивании** проводили согласно ОФС.1.2.1.0010.15, способ 1, с массой навески 0,2 г. **Кислотно-основное титрование** проводили в среде ледяной уксусной кислоты (х.ч., Scharlab, Испания) с потенциометрическим определением точки эквивалентности по методу Грана⁸. В качестве титранта применяли 0,1 М раствор хлорной кислоты (Acros Organics, Бельгия).

Родственные примеси определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с помощью системы Ultimate 3000 (Thermo, Германия), включающей насос LPG-3400SD, автосемплер WPS-3000SL, термостат TCC-3000SD, диодно-матричный детектор DAD-3000 (длина волны 200–500 нм), колонку для обращенно-фазовой хроматографии Hypersil ODS (C18, 5 мкм, 120 Å, 4,6×250 мм) (Agilent Technologies, США). В качестве подвижной фазы использовали воду для хроматографии (Type I), трифторуксусную кислоту (≥99,5%, Fisher Chemical, lot. 1865834) и ацетонитрил (HPLC grade, Panreac, кат. № 221881.1612) в объемном соотношении 908:12:80. Для приготовления испытуемого раствора в мерную колбу вместимостью 50 мл помещали 50 мг СО ДПДТК и растворяли в 20 мл подвижной фазы, после чего объем колбы доводили до метки тем же растворителем. Хроматографические условия: скорость потока элюента – 1 мл/мин, объем вводимой пробы – 20 мкл, температура колонки – 30 °С, детектор диодно-матричный, время анализа – двукратное от времени удерживания основного вещества, так как в указанных условиях времени удерживания менее липофильных родственных примесей ДПДТК 8-бром-1,3-диметилксантина и 1-(тиран-2-илметил)пиперидина меньше времени удерживания пика основного вещества (СО).

Установление неопределенности аттестованного значения СО ДПДТК проводили согласно Р 50.2.058-2007 «Оценивание неопределенностей аттестованных значений стандартных образцов». Для определения аттестованного значения количественного содержания ДПДТК прямым методом (неводная ацидиметрия) проводили пять параллельных измерений материала

СО. Суммарную стандартную неопределенность аттестованного значения ($U_c(\hat{A})$) количественного содержания ДПДТК в СО методом неводного титрования рассчитывали по формуле (1)⁹.

$$U_c(\hat{A}) = \sqrt{U_{\text{char}}^2 + U_h^2 + U_{\text{stab}}^2}, \quad (1)$$

где U_{char} – стандартная неопределенность от способа установления аттестованного значения СО; U_h – стандартная неопределенность от неоднородности материала СО; U_{stab} – стандартная неопределенность от нестабильности СО.

Результат неопределенности от нестабильности СО по показателю количественного содержания рассчитывали на основании изучения стабильности СО при температуре 25 °С в течение 6 мес. (к моменту расчета).

Расширенную неопределенность аттестованного значения ($U_p(\hat{A})$) для прямого метода (титриметрии) рассчитывали согласно формуле (2).

$$U_p(\hat{A}) = t_p(v_{c,\text{eff}})U_c(\hat{A}), \quad (2)$$

где $t_p(v_{c,\text{eff}})$ – квантиль распределения Стьюдента; $U_c(\hat{A})$ – суммарная стандартная неопределенность аттестованного значения.

Для определения **аттестованного значения количественного содержания ДПДТК непрямым методом** (баланс масс) проводили пять параллельных измерений материала СО по показателям потери в массе при высушивании, сульфатная зола. Расширенную неопределенность аттестованного значения (U_{Att}) количественного содержания ДПДТК в СО методом баланса масс рассчитывали по формуле (3) [18].

$$U_{\text{Att}} = k \sqrt{U_x^2 + U_h^2 + U_{\text{stab}}^2}, \quad (3)$$

где U_h и U_{stab} – стандартные неопределенности от неоднородности и от нестабильности материала СО соответственно; U_x – комбинированная неопределенность результатов измерений потери в массе при высушивании сульфатной золы; k – коэффициент охвата 2 (вероятность охвата 0,95).

Источниками комбинированной неопределенности показателей сульфатной золы и потери в массе при высушивании являлись неопределенности, связанные со стандартным отклонением результатов измерений, с количеством взвешиваний и с погрешностью взвешивания весов (4).

⁶ ОФС.1.2.2.2.0014 Сульфатная зола. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁷ ОФС.1.2.2.2.0012 Тяжелые металлы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁸ Лысова СС, Скрипникова ТА, Зевацкий ЮЭ. Потенциометрия. Потенциометрическое титрование. СПб.: СПбГУПТД; 2017.

⁹ Р 50.2.058-2007. Оценивание неопределенностей аттестованных значений стандартных образцов. Рекомендации по метрологии. М.; 2008.

$$U_x = \sqrt{U_{\text{dry}}^2 + U_{\text{sulf}}^2 + U_{\text{sc}}^2}, \quad (4)$$

где U_{dry} – стандартное отклонение результата измерения потери в массе при высушивании; U_{sulf} – стандартное отклонение результата измерения сульфатной золы; U_{sc} – неопределенность измерения, вносимая погрешностью весов при каждом взвешивании.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты спектрального анализа СО ДПДТК методами ИК и ЯМР (^1H , ^{13}C) представлены на рисунках 1, 2. Спектр ^1H образца ДПДТК содержит следующие сигналы (DCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 4,62 (1H, м, SCH); 4,39 (1H, дд, J = 7,7 Гц, N-CH₂); 4,16 (1H, дд, J = 7,3 Гц, N-CH₂); 3,40 (3H, с, N-CH₃); 3,24 (3H, с, N-CH₃); 2,40 (4H, м, 2CCH₂); 1,50 (4H, м, 2CCH₂).

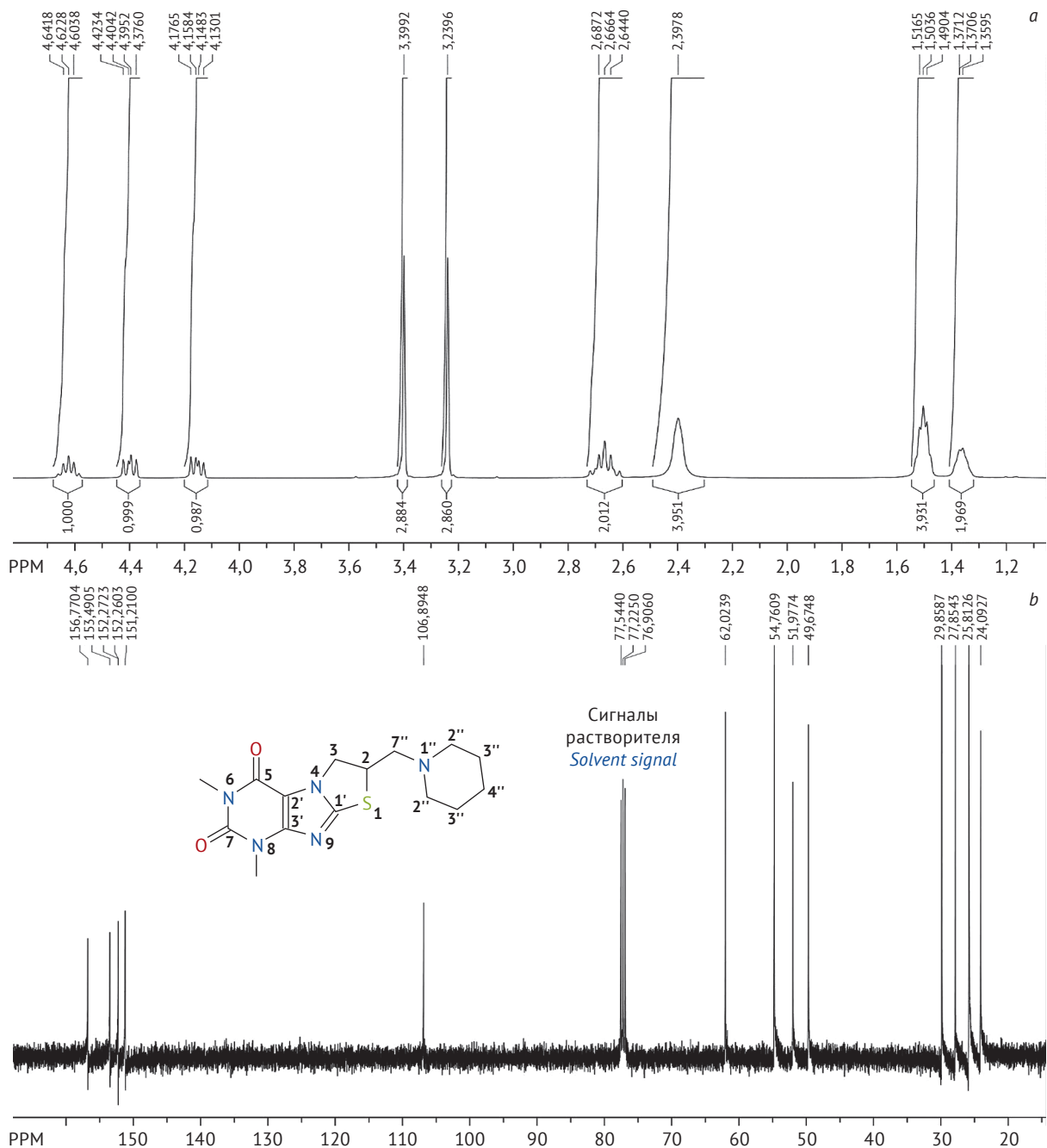


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 1. ЯМР-спектры стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидроthiazоло[2,3-F]ксантина: а – ^1H ЯМР, б – ^{13}C ЯМР

Fig. 1. Nuclear magnetic resonance spectra of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine reference standard: a, ^1H spectrum, b, ^{13}C spectrum

1,37 (2H, м, CCH₂). Спектр ¹³C образца ДПДТК содержит следующие сигналы (DCI₃, δ, м.д.): 156,77 (C⁵); 153,49 (C⁷); 152,27 (C³); 106,89 (C²); 62,02 (C^{7'}); 54,76 (C^{2'}); 51,98 (C³); 49,67 (C²); 29,86 (6-CH₂); 27,85 (8-CH₂), 25,81 (C³); 24,09 (C⁴). ЯМР ¹³C и ¹H спектры исследуемого СО соответствуют структуре ДПДТК [19].

Для определения подлинности наиболее применим метод ИК-спектроскопии, поскольку в сочетании с хроматографическими методами обеспечивается надежность контроля подлинности при достаточно простых процедурах подготовки проб и собственно анализа. В ИК-спектре СО ДПДТК регистрируются полосы переменной интенсивности при 2940–2930 и 2795–2780 см⁻¹, характерные для C_{sp³}-H и C_{sp²}-H связей. Присутствуют характерные для ксантинов полосы высокой интенсивности, относящиеся к валентным колебаниям связей C=O ксантинового бицикла при 1715–1700 см⁻¹, перекрывающиеся с полосами поглощения C=C связей при 1670–1660 см⁻¹, а также полоса средней интенсивности при 1605–1580 см⁻¹, указывающая на C=N-связь в ксантиновом цикле [20]. Другие полосы поглощения (KBr) (ν, см⁻¹): 1475 (δ C_{sp³}-H), 1390–1380 (δ C_{sp³}-H₃), 1210–1190, (ν C_{sp³}-C_{sp³}), 750–740 (δ C-H), 655 (δ C-H), 667 (ν C-S)¹⁰. Также в спектре регистрируются полосы поглощения переменной интенсивности, относящиеся к валентным колебаниям C-N связей при 1390–1456 см⁻¹.

Результаты теоретического расчета элементного состава (C, H, N, O, S) СО ДПДТК соответствуют

полученным экспериментальными данным. Потеря в массе при высушивании СО ДПДТК – 0,073±0,015%, содержание сульфатной золы – 0,080±0,009%.

Методом ВЭЖХ оценивали содержание родственных примесей в диапазоне длин волн 200–500 нм, время удерживания пика основного вещества (ДПДТК) в описанных условиях составляло 7 мин. На хроматограмме в области детектирования не наблюдались другие пики, спектральная чистота пика ДПДТК составляла 0,9965, что свидетельствовало об отсутствии родственных примесей в СО. На рисунке 3 представлена репрезентативная хроматограмма СО ДПДТК при длине волны 295 нм (при данной длине волны наблюдается максимум поглощения).

Количественное содержание ДПДТК в СО, рассчитанное по методу баланса масс, составило 99,85±0,01%. При определении содержания 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина в СО методом неводного титрования (титр титранта по определяемому веществу, T_{НСЮ₄/ДПДТК} = 33,54 мг/мл) рассчитанное значение составило 99,74±0,12%. Значения содержания ДПДТК в СО, полученные методами материального баланса и титриметрии, не имеют статистически значимых различий, поэтому в качестве аттестованного значения количественного содержания ДПДТК в СО предложено использовать значение, рассчитанное по методу баланса масс: 99,85±0,01% (U_{Att} = 0,035%) [18].

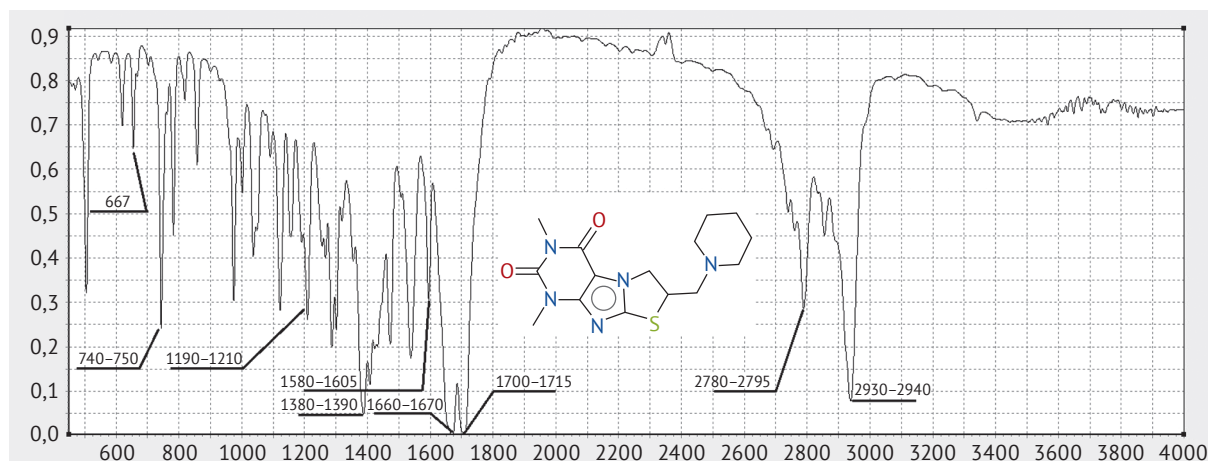


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 2. ИК-спектр стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина

Fig. 2. Infrared spectrum of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine reference standard

¹⁰ Преч Э, Бюльманн Ф, Аффельтер К. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2006.

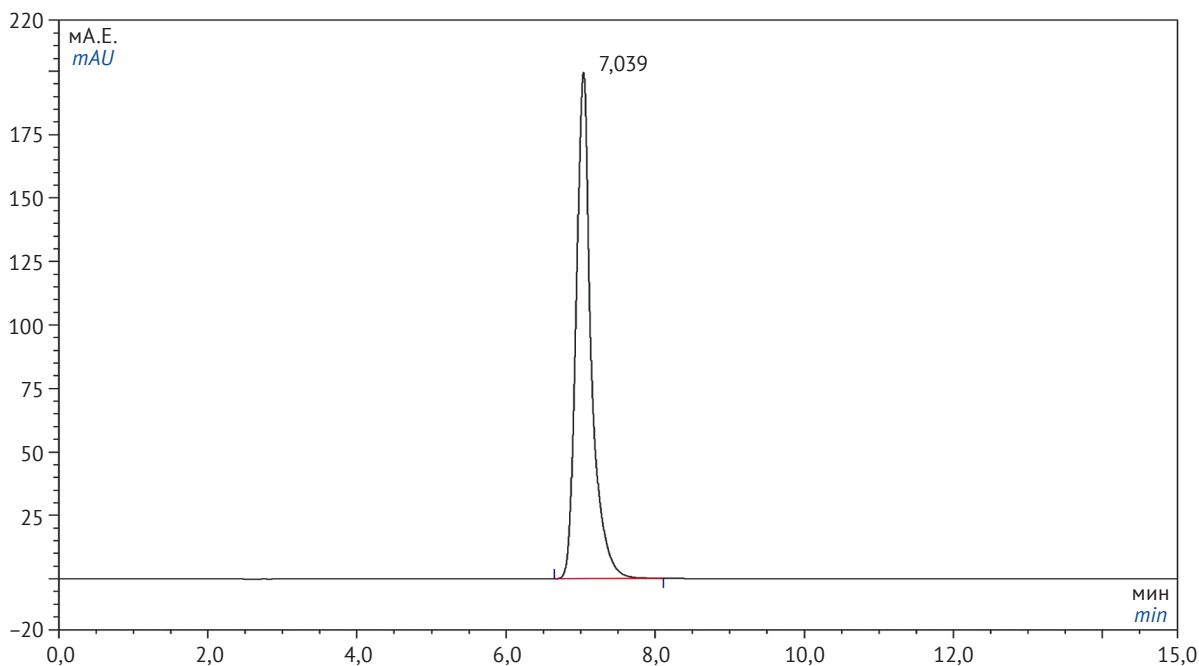


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 3. Хроматограмма стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина

Fig. 3. Chromatogram of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine reference standard

Таблица 1. Характеристики стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина

Table 1. Specifications of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine reference standard

Аттестуемый показатель <i>Certified parameter</i>	Метод/методика <i>Method/methodology</i>	Значение, % <i>Value, %</i>	Расширенная неопределенность, % <i>Expanded uncertainty, %</i>
Подлинность (структура) <i>Identification (structure)</i>	Спектроскопия ядерного магнитного резонанса; инфракрасная спектроскопия <i>Nuclear mass resonance spectroscopy, infrared spectroscopy</i>	Соответствует <i>Complies</i>	–
Количественное содержание <i>Quantification</i>	Метод баланса масс <i>Mass balance method</i>	99,85±0,01	0,035
	Неводная ацидиметрия <i>Non-aqueous titration</i>	99,74±0,12	0,29
Родственные примеси <i>Related impurities</i>	Высокоэффективная жидкостная хроматография <i>High-performance liquid chromatography</i>	Отсутствуют <i>Not detected</i>	–
Потеря в массе при высушивании <i>Loss on drying</i>	ОФС.1.2.1.0010, способ 1 <i>OFS.1.2.1.0010, method 1</i>	0,073±0,015	0,034
Остаточные органические растворители <i>Residual solvents</i>	ОФС.1.1.0008 <i>OFS.1.1.0008</i>	Не более 0,002 <i>Not more than 0.002</i>	–
Сульфатная зола <i>Sulfate ash</i>	ОФС.1.2.2.2.0014 <i>OFS.1.2.2.2.0014</i>	0,080±0,009	0,032
Тяжелые металлы <i>Heavy metal impurities</i>	ОФС.1.2.2.2.0012 <i>OFS.1.2.2.2.0012</i>	Не более 0,002 <i>Not more than 0.002</i>	–

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was prepared by the authors using their own data

Примечание. «–» – не применимо; ОФС – общие фармакопейные статьи Государственной фармакопеи Российской Федерации XV изд.

Note. –, not applicable; OFS, General monographs of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, Edition XV.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования разработан способ получения первичного стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидро-тиазоло[2,3-F]ксантина и установлены основные параметры его аттестации. Реализован комплексный подход к характеристике разработанного стандартного образца – химическая структура подтверждена методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, определены значения показателей потери в массе при высушивании,

сульфатной золы, количественного содержания методом неводного титрования.

Разработанный стандартный образец может быть использован в качестве эталонного материала при проведении анализа по показателю «подлинность» и количественного определения 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидро-тиазоло[2,3-F]ксантина в лекарственных средствах с приписанным значением: $99,85 \pm 0,01\%$ ($U_{Att} = 0,035\%$).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol.* 2023;79(2):516–37. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>
- Neshat SY, Quiroz VM, Wang Y, et al. Liver disease: Induction, progression, immunological mechanisms, and therapeutic interventions. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6777. <https://doi.org/10.3390/ijms22136777>
- Singh N, Shreshtha AK, Thakur MS, Patra S. Xanthine scaffold: scope and potential in drug development. *Heliyon.* 2018;4(10):e00829. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00829>
- Specker E, Wesolowski R, Schütz A, et al. Structure-based design of xanthine-imidazopyridines and -imidazothiazoles as highly potent and *in vivo* efficacious tryptophan hydroxylase inhibitors. *J Med Chem.* 2023;66(21):14866–96. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01454>
- Specker E, Matthes S, Wesolowski R, et al. Structure-based design of xanthine-benzimidazole derivatives as novel and potent tryptophan hydroxylase inhibitors. *J Med Chem.* 2022;65(16):11126–49. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00598>
- Airhihen B, Pavanello L, Jadhav GP, et al. 1-Hydroxy-xanthine derivatives inhibit the human Caf1 nuclease and Caf1-containing nuclease complexes via Mg²⁺-dependent binding. *FEBS Open Bio.* 2019;9(4):717–27. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12605>
- Saratikov AC, Novozheeva TP, Ahmedzhanov RR. Efficacy of enzyme-inducing agents in rats with intrahepatic cholestasis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2002;134(3):271–3. <https://doi.org/10.1023/A:1021563703378>
- Никитина ИЛ, Багманова ИВ, Алехин ЕК, Халиуллин ФА. Изоферментный профиль нового индуктора Р450 дигидро-тиазолоксантина гепазана. *Гастро-бюллетень.* 2001;(2–3):59. Nikitina IL, Bagmanova IV, Alekhin EK, Haliullin FA. Isoenzyme profile of the new P450 inducer dihydrothiazoloxanthine hepazan. *Gastro-Bulletin.* 2001;(2–3):59 (In Russ.).
- Самородов АВ, Камиллов ФХ, Халимов АР и др. Антиагрегационная активность солей производных 7-тиетанилксантина в условиях *in vitro*. *Современные проблемы науки и образования.* 2016;(5):32. Samorodov AV, Kamilov FK, Khalimov AR, et al. Antiaggregatory activity of salts of 7-thietanilxanthine derivatives under conditions *in vitro*. *Modern Problems of Science and Education.* 2016;(5):32 (In Russ.). EDN: WWWFMR
- Халиуллин ФА, Шабалина ЮВ, Давлятова ГГ, Валеева ЛА. Синтез и антидепрессивные свойства 3-метил-7-(1,1-диоксотетан-3-ил)-8-циклогексиламино-1-этил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-диона. *Химико-фармацевтический журнал.* 2017;51(12):3–6. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-12-3-6> Khaliullin FA, Shabalina YV, Davlyatova GG, Valeeva LA. Synthesis and antidepressant properties of 3-methyl-7-(1,1-dioxotetran-3-yl)-8-cyclohexylamino-1-ethyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione. *Pharm Chem J.* 2018;51:1049–52. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1738-0>
- Белоусов МВ, Юсубов МС, Халиуллин ФА и др. Способ получения 1,3-диметил-7-(пиперидин-1-илметил)-6,7-дигидро-тиазоло[3,2-F]пурин-2,4(1Н,3Н)-диона. Патент Российской Федерации № 2660653; 2018. Belousov MV, Yusubov MS, Khaliullin FA, et al. Method for preparing 1,3-dimethyl-7-(piperidin-1-ylmethyl)-6,7-dihydrothiazolo[3,2-F]purin-2,4(1H,3H)-dione. Patent of the Russian Federation No. 2660653; 2018 (In Russ.). EDN: ZFIQKD
- Газизова ИР, Алехин ЕК. Антитоксические свойства нового индуктора микросомальной ферментной системы гепазана. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2001;(5):96–8. Gazizova IR, Alekhin EK. Antitoxic properties of the new inducer of the microsomal enzyme system hepazan. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2001;(5):96–8 (In Russ.). EDN: MPITJB
- Никитин НА, Халиуллин ФА, Алехин ЕК и др. Зависимости «структура–активность» модуляторов микросомальной ферментной системы. Сообщение II. Исследование индукторов. *Химико-фармацевтический журнал.* 2001;35(6):35–9. EDN: VMPGRN Nikitin NA, Khaliullin FA, Alekhin EK, et al. Quantitative structure – Activity relationships for microsomal enzymatic system modulators. Part II: Inductors. *Pharm Chem J.* 2001;35:328–32. <https://doi.org/10.1023/A:1012397722001>
- Меркулов ВА, Саканян ЕИ, Климов ВИ и др. Современные подходы к разработке стандартных образцов для оценки качества фармацевтических субстанций. *Химико-фармацевтический журнал.* 2015;49(11):54–6. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-11-54-56> Merkulov VA, Sakanyan EI, Klimov VI, et al. Modern approaches to the development of reference standards for quality assessment of drug substances. *Pharm Chem J.* 2016;49:776–8. <https://doi.org/10.1007/s11094-016-1369-2>
- Моисеев СВ, Кузьмина НЕ, Лутцева АИ. Метод ЯМР в отечественной и зарубежных фармакопеях для оценки качества лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2022;12(1):8–23. Moiseev SV, Kuz'mina NE, Lutseva AI. NMR as used in the Russian and foreign pharmacopoeias for quality control of medicinal products. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(1):8–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-1-8-23>
- Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Яшкир ВА, Осинцева ЕВ. Возможности использования метода ядерного магнитного резонанса при аттестации стандартных образцов. *Эталон. Стандартные образцы.* 2014;(2):19–25. Kuz'mina NE,

- Moiseev SV, Yashkir VA, Osintseva EV. The possibility of the nuclear magnetic resonance methods using for reference standards certification. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2014;(2):19–25 (In Russ.). EDN: [SIWAVZ](https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-10-48-57)
17. Крылов ВИ, Яшкир ВА, Браун АВ, и др. Разработка методов синтеза малатиона-D₆, хлорофоса-D₆ и дихлорофоса-D₆ для использования в качестве внутренних стандартов при анализе лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(3):411–8. Krylov VI, Yashkir VA, Braun AV, et al. Development of methods for the synthesis of malathion-D₆, chlorophos-D₆, and dichlorophos-D₆ for use as internal standards in the analysis of medicinal plant raw materials and herbal medicinal products. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(3):411–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-517>
 18. Эпштейн НА. Об аттестации стандартных образцов в фармации: метод баланса масс. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(10):48–57. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1718-4>
 19. Халиуллин ФА, Алехин ЕК, Красилова ИЛ и др. Способ получения 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина. Патент Российской Федерации № 2161160; 1999. Khaliullin FA, Alekhin EK, Krasilova IL, et al. Method of preparing 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine. Patent of the Russian Federation No. 2161160; 1999. EDN: [TZFMCI](https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-10-48-57)
 20. Уразбаев МА, Халиуллин ФА, Самородов АВ, Камиллов ФХ. Синтез новых солей 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3) ксантинил-8-тио] уксусной кислоты и их влияние на систему гемостаза. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2017;19(10):374–8. Urazbaev MA, Khaliullin FA, Samorodov AV, Kamilov FK. Synthesis of salts 2-[1-benzyl-3-methyl-7-(thietan-3-yl) xanthinyl-8-thio] acetic acid and their impact on the hemostasis system. *Journal of Scientific Articles «Health and Education Millennium»*. 2017;19(10):374–8 (In Russ.). EDN: [ZATPLT](https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-10-48-57)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: М.В. Белоусов, А.М. Гурьев – концепция работы, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; С.В. Кривошеков, А.И. Петраков – проведение эксперимента, написание текста рукописи, формулировка выводов и поиск литературных источников, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Mikhail V. Belousov, Artem M. Guriev* conceptualised the study, critically revised the manuscript, and approved the final version of the manuscript. *Sergei V. Krivoshchekov, Alexandr I. Petrakov* conducted the experiment, drafted the manuscript, formulated the conclusions, performed literature search, and approved the final version of the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Петраков Александр Игоревич / Alexandr I. Petrakov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9625-0498>

Кривошеков Сергей Владимирович, канд. хим. наук, доцент / **Sergei V. Krivoshchekov**, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5505-7141>

Гурьев Артем Михайлович, д-р фарм. наук / **Artem M. Guriev**, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-4979>

Белоусов Михаил Валерьевич, д-р фарм. наук, профессор / **Mikhail V. Belousov**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2153-7945>

Поступила 26.05.2025

После доработки 04.07.2025

Принята к публикации 15.10.2025

Received 26 May 2025

Revised 4 July 2025

Accepted 15 October 2025