

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**
(Н И У « Б е л Г У »)

ИНСТИТУТ ФАРМАЦИИ, ХИМИИ И БИОЛОГИИ

КАФЕДРА ОБЩЕЙ ХИМИИ

**АНАЛИТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ НЕКОТОРЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИНАКТИВАЦИЯ
НЕКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗЦОВ**

Магистерская диссертация
обучающегося по направлению подготовки 04.04.01 Химия
очной формы обучения, группы 11001740
Горловой Александры Андреевны

Научный руководитель
д.х.н., профессор
Лебедева О.Е.

Консультант
к.х.н.
Соловьева А.А.

БЕЛГОРОД 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	5
1.1 Фармацевтическое загрязнение	5
1.2 Фотохимия.....	9
1.2.1 Основные типы фотохимической реакции.....	10
1.2.2 Квантовый выход	13
1.2.3 Скорость химической реакции и ее зависимость от различных факторов.....	17
1.3 Виды деструкций	20
1.4 Исследования по фотодеструкции лекарственных препаратов, выполненные в НИУ «БелГУ»	23
2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	27
2.1 Объекты исследования	27
2.2 Методика проведения аналитического контроля	28
2.3 Методика приготовления растворов для деструкции активного вещества с помощью реактива Фентона	31
2.4 Методика приготовления растворов для фотохимической реакции... ..	33
2.5 Методика проведения фотокаталитической реакции	34
2.6 Методика определения квантового выхода	35
2.7 Методика определения коэффициента экстинкции	35
3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	37
3.1 Аналитический контроль исследуемых медицинских препаратов	37
3.2 Деструкция активных веществ с помощью реактива Фентона.....	39
3.3 Фотодеструкция активных веществ	46
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	54
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	55
ПРИЛОЖЕНИЕ	59

ВВЕДЕНИЕ

Успехи фармацевтической промышленности приносят очевидную пользу с точки зрения сохранения здоровья и экономических выгод, но ее отходы все в значительной степени влияют на окружающую среду, так как неиспользованные лекарственные средства и продукты их переработки выбрасываются или утилизируются ненадлежащим образом [1,2]. Лекарственные препараты накапливаются преимущественно в поверхностных водах, например, в реках и озерах, а также в почве, грунтовых водах, органических удобрениях и даже в питьевой воде. Фармацевтические субстанции, используемые при производстве лекарственных средств, попадают во внешнюю среду двумя основными путями: в составе выделений организма (мочи и кала) и через систему водоснабжения, когда неиспользованные препараты выкидываются в унитаз или раковину. Но очистные сооружения, в которые попадают лекарственные отходы, не рассчитаны на фильтрацию или удаление подобных загрязнений.

В начале XXI века Европейское агентство по окружающей среде (ЕЕА) выявило влияние фармацевтиков на окружающую среду как новую проблему, требующую особого внимания [2]. В последнем глобальном докладе представлена информация о результатах тестирования 713 лекарственных средств на воздействия на экологическую среду. Обнаружено, что концентрация 631 лекарственного вещества была выше предельно допустимых норм [3]. Исследование в Германии показало, что ежегодно из учреждений, оказывающих медицинскую помощь населению, утилизируется около 16 000 тонн лекарственных препаратов, из которых 60–80% обычно спускаются в унитаз или выкидываются вместе с обычным бытовым мусором [4]. Специалисты в области экологии и биологии уверены в том, что разные химические вещества, входящие в состав медицинских отходов, могут нанести вред беспозвоночным и позвоночным животным, а также нарушить структуру и функционирование экосистемы. А так же весьма затруднительно

оценить в полном объеме воздействие целого ряда факторов. Например, вполне возможно, что малые организмы и микроорганизмы могут подвергаться и другому, менее явному, воздействию фармацевтических отходов, и оно может оставаться незамеченным до тех пор, пока исследователи не обратят на него внимание. Вследствие чего вопрос оценки конкретного воздействия фармацевтических препаратов на внешнюю среду остается предметом для дискуссий. В государствах-членах Европейского региона ВОЗ наблюдается широкое признание необходимости активизации мер, направленных на снижение экологических рисков и обеспечение рационального применения лекарственных средств. А с учетом того, что около 25 000 человек в Европе ежегодно умирают от инфекций, вызванных резистентными к антибиотикам бактериями [5], не менее важно признать, что стратегии, целью которых является предотвращение попадания антибиотиков в окружающую среду, способны сдержать дальнейшее развитие устойчивости к антимикробным препаратам.

Целью данной работы является подбор метода инактивации действующих веществ фармацевтических препаратов для обеспечения экологической безопасности отходов, поступающих в сточные воды

Для достижения заданной цели были поставлены следующие задачи:

1. Определить активные вещества в выбранных лекарственных препаратах.
2. Провести деструкцию активных веществ различными методами.
3. Рассчитать степень деструкции и проанализировать полученные данные.
4. Вычислить квантовый выход реакций фотохимической деструкции.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Фармацевтическое загрязнение

С каждым годом число выпускаемой лекарственной продукции увеличивается. Это связано с многими факторами: увеличение и частота заболеваний, резистентность к старым препаратам, конкуренция фармакологических компаний, в России, к приведенным факторам, является импортзамещение. По итогам 2018 года больше всего было произведено препаратов от заболевания нервной системы, от нарушения пищеварительного тракта и обмена веществ и сердечно-сосудистых заболеваний. В общей сложности, выпуск лекарственных препаратов на 2018 год увеличился на 20,4% по сравнению с 2017 годом. Такое увеличение так же связано и с новой госпрограммой «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 год[6].

С точки зрения статистики сердечно-сосудистые заболевания лидируют в нашей стране, поэтому этой категории препаратов уделяется особое внимание. Особенности этих препаратов связаны с длительным применением в значительных дозах. С такими же критериями применяются и лекарства для нервной системы. В некоторых областях, где российские фармакологические производители оказались сильнее зарубежных.

С каждым годом объем производимый фармкомпаниями увеличивается не только в России, но и во всем мире. А с увеличением производства лекарственных препаратов идет рост не только потребление, но и утилизация их.

Фармацевтическая индустрия по обороту находится в первых рядах бизнеса. Оборот мирового фармацевтического рынка составляет около 850 – 900 млрд. дол. В год возрастает на 3% ежегодно. Общее число лекарственных средств и их комбинаций в мире превышает 200 тысяч. Ежегодно люди принимают миллионы тонн различных лекарственных препаратов. Большое количество фармацевтических средств населением не используется и

попадает в мусорные контейнеры или в канализацию. Современные лекарственные препараты чистые и очень сложные вещества, поэтому при их производстве применяется большое количество различных вспомогательных веществ. Таким образом все химические соединения попадают в окружающую среду, что приводит к глобальному загрязнению. Для оценки их количества в зеленой химии используется E-фактор (отношение массы всех побочных продуктов к массе целевого продукта). Фармацевтическое производство имеет самый высокий E-фактор (25-100), что и означает значительное количество отходов[7].

После употребления либо при неправильной утилизации лекарственные средства попадают в окружающую среду и тем самым создают фармацевтическое загрязнение. Особенно опасно их нахождение в воде. Из организма само лекарственное средство или их метаболиты выводятся с калом и мочой и через канализацию попадает в водоемы и почву. Очистные сооружения, в основном, не приспособлены для улавливания или разложения, самих лекарственных средств. Эффективные способы для очистки сточных вод являются: фотокаталитическая деструкция, озонирование, обратный осмос, мембранная фильтрация, установки термического обезвреживания, активированный уголь и др. Предлагают даже создать специальные туалеты для очистки и переработки мочи (в больницах, амбулаториях). Стоимость таких сооружений составит 5 – 20 евро (370-1480 рублей) в год на человека[8,9].

При использовании стандартных способов обработки воды, таких как хлорирование, можно удалить около 50% фармацевтических средств, в то время как более современные процессы обработки, такие как озонирование, усовершенствованное окисление, фильтрование на основе активированного угля, нанофильтрование и обратный осмос, позволяют достичь более высоких коэффициентов удаления. Так, например, с помощью обратного осмоса можно удалить более 99% крупных молекул фармацевтических средств[10].

Традиционные методы утилизации лекарственных препаратов заключаются в основном в сжигании, высокотемпературной обработки с доступом или без доступа кислорода воздуха, или захоронение их на полигонах твердых бытовых отходов. Недостатком такого метода является загрязнение атмосферы высокотоксичными соединениями: оксидами углерода, серы, фосфора, мышьяка, селена, фосгеном, дицианом, диоксинами и другими соединениями. К тому же термическая утилизация – высокозатратный процесс утилизации.

Предложены экологически безопасные методы утилизации. Они достигаются последовательными операциями электролитической и электрохимической деструкции лекарственных препаратов, посредством их щелочного гидролиза в гидролизаторах при насыщении щелочного раствора кислородом воздуха и электрохимической обработки полученного гидролизата в электролизерах с нерастворимыми и растворимыми электродами, соответственно[8].

Больше всего в окружающую среду выбрасываются эстрогены. К сожалению, сейчас продукция фармацевтической промышленности и ее утилизация не соответствует 12 принципам зеленой химии. Можно даже утверждать, что имеет место быть «лекарственная чума XXI века».

Вот конкретные факты загрязнения среды фармацевтическими средствами и последствия от этого: 15 лет назад (1995) в водопроводной воде в Берлине ученые обнаружили симвастатин ($C_{25}H_{38}O_5$), АФС для снижения уровня холестерина. Это самый первый случай, когда было официально объявлено, что в водопроводе крупного города обнаружены следы медикаментов. На очистных сооружениях Гётеборга обнаружено 14 препаратов в концентрациях, которые варьировали от нанограммов до миллиграммов на литр, широко применяемое противовоспалительное и болеутоляющее средство – ибупрофен – было обнаружено в наибольшей концентрации: 7 мг/л.

- Фармацевтические заводы в Индии хоронят большое количество опасных химических отходов. Шведские исследователи обнаружили в Хайдарабаде, Индия в 2007 году, очень высокие концентрации антибиотиков и других лекарств в очищенных сточных водах фармацевтических производителей. В США и Канаде, вода вблизи всех крупных городов, сильно загрязнена фармацевтическими отходами. Более 180 из 3000 разрешенных активных веществ уже обнаружены в водах Германии, в том числе антибиотики, психотропные и противозачаточные средства, женские половые гормоны. Поверхностные воды в Германии содержат около 2 мг/литр женского полового гормона эстрогена.

- Было проверено около 1500 рыб в 50 реках и озёрах Великобритании. Не менее трети этих рыб приобрело женские признаки. Эти рыбы изменили свой пол и превратились в самок. Реки Великобритании насыщены женским противозачаточным гормоном эстрогеном.

В 2004 году до 86 процентов всех самцов рыб, выловленных в 51 городе Великобритании, оказались гермафродитами. Основная причина таких мутаций – повышенное содержание в воде рек этинилэстрадиола, входящего в состав гормональных контрацептивов.

Диклофенак (обезболивающее) служит причиной массовой гибели грифов в некоторых странах Азии. В воде Балтии обнаружен диклофенак.

Фармацевтические загрязнения всей Земли являются реальностью нашего времени. Уже более сорока лет об этом известно ученым. С 1990-х загрязнение воды фармацевтическими препаратами стало серьезной экологической проблемой всемирного масштаба. Хотя концентрация лекарственных средств невысокая (порядка микрограмма на литр), но их длительное воздействие на флору и фауну могут негативно сказаться на окружающую среду. Особый вред наносит наличие женского гормона эстрогена в воде для организмов в воде и человека от репродуктивных расстройств до формирования у самцов половых особенностей самок

(снижения числа сперматозоидов и рост бесплодия среди мужчин, живущих в промышленных государствах, могут быть связаны с гормональным загрязнением воды, рак яичек и простаты, а также остеопороз могут быть следствием чрезмерно высокой концентрации эстрогена в теле человека)[9,10].

1.2 Фотохимия

Фотохимия - раздел химической науки о превращениях веществ под действием света. Свет – это достаточно узкая область электромагнитного излучения, которое можно представить в виде волнового изменения электрического и магнитного поля при движении волны вдоль вектора скорости ее распространения. Свет характеризуется частотой ν (с^{-1}), длиной волны λ (нм) или волновым числом $\bar{\nu}$ (см^{-1}), связанными между собой соотношениями:

$$\bar{\nu} = c/\lambda, \nu = 1/\lambda = \nu/c, (1.1)$$

где $c = 2.99792 \times 10^{10}$ см/с – скорость света в вакууме.

Поскольку свет обладает корпускулярными свойствами, то фотон – это частица, не имеющая массы покоя и обладающая энергией

$$E = h\nu, (1.2)$$

где h – постоянная Планка.

Как правило, используя слово свет, мы подразумеваем оптическое излучение, видимое человеческим глазом. Спектральная кривая фототропной чувствительности глаза лежит в диапазоне $400 \leq \lambda \leq 750$ нм и имеет максимум чувствительности соответствующий $\lambda = 555$ нм[11].

Для проведения фотохимических реакций интерес представляет более широкая область оптического излучения, лежащая от вакуумного ультрафиолетового до ближнего инфракрасного излучения. Эта область может быть формально разделена на вакуумное ультрафиолетовое излучение

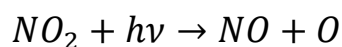
($1 \leq \lambda \leq 200$ нм), ближнее ультрафиолетовое излучение ($200 \leq \lambda \leq 400$ нм), видимое излучение ($400 \leq \lambda \leq 750$ нм), ближнее инфракрасное излучение ($750 \leq \lambda \leq 1000$ нм). Вакуумное ультрафиолетовое излучение вызывает как переход электронов с одной электронной орбитали на другие (получение возбужденных состояний молекул), так и ионизацию молекул, в то время как свет в других спектральных областях приводит только к образованию возбужденных состояний молекул. Взаимодействие между оптическим излучением и веществом приводит к превращению энергии излучения в энергию, отличающуюся по спектральному распределению, или в другую форму энергии. При поглощении света молекулы, ионы, атомы, радикалы и другие типы частиц, участвующих в химических превращениях, могут переходить в электронно-возбужденные состояния. В них происходит изменение физических и химических свойств молекул по сравнению с основным состоянием. Меняются дипольный момент, геометрия, распределение электронной плотности, кислотно-основные свойства и т.д. и молекулы в возбужденном состоянии обладают иной реакционной способностью, что проявляется не столько в изменении скорости реакции, сколько в их ином, по сравнению с основным состоянием, направлении[12].

1.2.1 Основные типы фотохимической реакции

1) Фотодиссоциация.

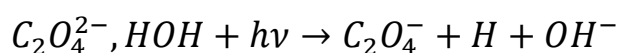
Одной из простейших фотохимических реакций является реакция фотодиссоциации. В основном состоянии диссоциация связи происходит при увеличении колебательной энергии до энергии разрыва связи. Энергия химических связей находится в интервале 150-500 кДж/моль. Для диссоциации связи в электронно-возбужденном состоянии необходима энергия, равная, по меньшей мере, сумме энергии возбуждения (E_{00}) и энергии связи в возбужденном состоянии[13].

Примером одной из главных реакций в тропосфере фотодиссоциации является образование атомарного кислорода, который затем при взаимодействии с УФ-излучением превращается в озон:

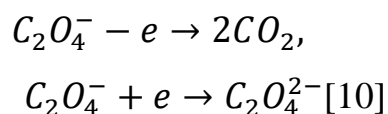


2) Фотоперенос электронов

Перенос электрона связан с донорно-акцепторным взаимодействием возбужденных молекул. В этом процессе первичное воздействие кванта света сводится к фотопереносу электронов, причем одна частица окисляется, другая восстанавливается, как, например, при облучении щавелевых солей:



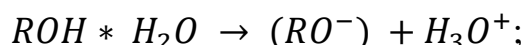
Анион $C_2O_4^-$ представляет собой отрицательно заряженный ион-радикал, обладающий как окислительными, так и восстановительными свойствами:



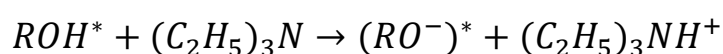
3) Фотоперенос протона

Одна из элементарных фотохимических реакций, заключающаяся в передаче протона от молекулы-донора к молекуле-акцептору, где одна из этих молекул находится в электронно-возбужденном состоянии.

Примеры фотопереноса протона: диссоциация 2-нафтола ROH в синглетном возбужденном состоянии ROH^* в воде, молекулы к-рой играют роль акцептора:



бимолекулярная реакция ROH^* с аминами:



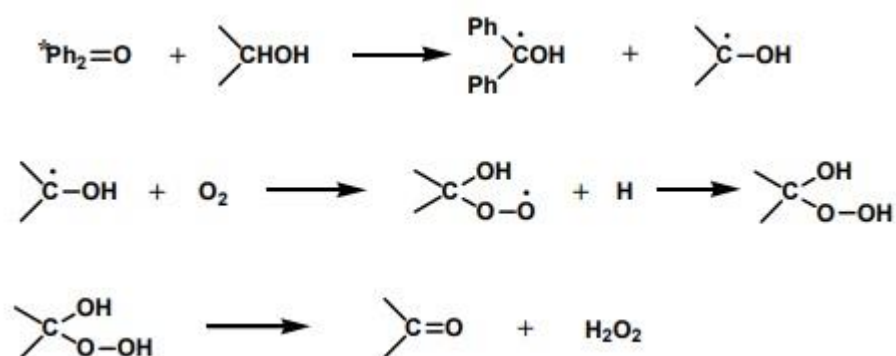
Фотоперенос протона регистрируется по флуоресценции ROH и RO^- [14].

4) Фотоприсоединение

При облучении ненасыщенных соединений протекают реакции циклического присоединения с образованием четырехчленных колец. Различают $\pi+\pi$, $2\pi+\pi$ и $2\pi+2\pi$ присоединение, в зависимости от числа π -электронов (или π -связей). Реакции, при которых образование и разрыв связей происходит синхронно, то есть исходные соединения превращаются в продукты реакции в одну стадию через циклическое переходное состояние, подчиняются правилу орбитальной симметрии Вудворда-Хоффмана. Согласно правилу сохранения орбитальной симметрии реакция циклоприсоединения молекул с π -связями, приводящая к четырехчленному циклу запрещена в основном состоянии, но разрешена в возбужденном состоянии, что связано с различием энергетических барьеров. В противоположность четырехчленным циклам, реакции, протекающие через шестичленное переходное состояние, разрешены в основном состоянии и запрещены в возбужденном состоянии этих соединений. Следует отметить, что правило орбитальной симметрии применимо лишь к адиабатическим реакциям[15].

5) Фотоокисление

Реакции фотоокисления протекают в присутствии кислорода воздуха как правило при наличии сенсбилизаторов. Окисление спиртов происходит в присутствии кетонов, которые отрывают от спирта атом водорода, а кислород затем присоединяется с образованием соответствующих пероксидных катализаторов.



Следует отметить, что амины окисляются легче спиртов[14].

б) Фотозамещение

Реакции фотозамещения могут протекать как по радикальному, так и по гетеролитическому механизмам. В возбужденном состоянии меняется реакционная способность различных положений ароматического ядра, поэтому меняются правила ориентации при замещении по сравнению с основным состоянием рис.1.1. [16].

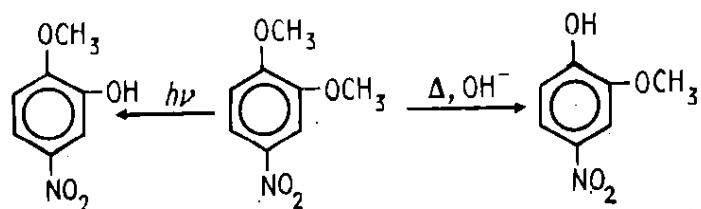


Рис. 1.1. Фотогидролиз 4-нитровератрола

1.2.2 Квантовый выход

Квантовый выход фотохимической реакции Φ есть отношение числа частиц, претерпевших превращение, к числу поглощенных веществом квантов света[17].

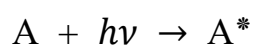
Все фотореакции в зависимости от величины квантового выхода подразделяют на четыре группы:

1. Реакции, в которых квантовый выход $\Phi = 1$ (образование пероксида водорода);
2. Реакции, в которых $\Phi < 1$ (разложение аммиака, йодистого и бромистого метана, уксусной кислоты, ацетона);
3. Реакции, в которых $\Phi > 1$ (образование хлористого сульфурла, бромистого водорода, разложение бромистого водорода, озона, двуокиси азота, азометана, хлорноватистой кислоты);

4. Реакции, в которых $\Phi \gg 1$ (реакция взаимодействия хлора с водородом).

Отклонение квантового выхода от единицы не означает отклонения от закона фотохимической эквивалентности. Фотохимический процесс складывается из первичного процесса, протекающего в результате поглощения светового кванта, и из вторичных процессов.

При поглощении света происходит первичная реакция (фотохимическая активация) и молекула переходит в возбужденное электронное состояние



Возбужденная молекула A^* может испытывать следующие превращения (вторичные реакции):

1. *Флуоресценция* - быстрое испускание света и переход в исходное электронное состояние

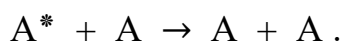


Частота испускаемого света меньше или равна частоте поглощаемого в первичном процессе света

$$\nu_f \leq \nu.$$

1. *Фосфоресценция*, то есть испускание света с некоторой задержкой по времени, которая необходима для того, чтобы молекула за счет без излучательных процессов перешла в следующее возбужденное состояние.

3. *Дезактивация* при соударении



4. *Диссоциация*



5. Реакция с другими молекулами

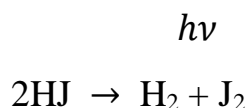


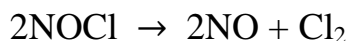
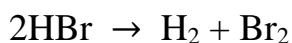
Первичные фотохимические процессы, являющиеся истинно фотохимическими, подчиняются закону эквивалентности Штарка – Эйнштейна. Отклонение квантового выхода от единицы означает появление вторичных процессов, которые идут уже без поглощения света [18].

Низкие значения квантового выхода ($\Phi < 1$) характерны для реакций, включающих процессы релаксации, то есть потери энергии возбуждения. Квантовый выход реакций, протекающих в растворах или в газах при очень малых давлениях, чаще всего оказываются меньше единицы. При реакциях в растворах это происходит вследствие дезактивации возбужденных молекул в результате отдачи энергии молекулам растворителя или в результате рекомбинации возникших при диссоциации атомов и молекул, к тому же рекомбинация облегчается молекулами растворителя, играющими роль третьих частиц. Такие реакционноспособные частицы получили название *эффекта ячейки (клетки) Франка – Рабиновича*.

Если реакция идет в газах, находящихся под малым давлением, то возникшие активные молекулы могут дезактивироваться путем испускания света до того, как они столкнутся с реагирующими молекулами. Для реакций, протекающих в газовой фазе, квантовый выход в основном зависит от температуры. Так, при изменении температуры фотолиза (разложения под действием света) аммиака от 20 до 500°C квантовый выход варьируется от 0,2 до 0,5.

В некоторых случаях квантовый выход больше 1. Чаще всего он равен 2 или 3. Примерами таких процессов могут служить реакции разложения в газовой фазе следующих веществ ($\Phi = 2$):





Фотохимическое разложение бромистого и йодистого водорода представляет собой фотореакции, наиболее часто встречающийся механизм.

Иногда квантовый выход может быть порядка десятков. Например, для реакции разложения пероксида водорода в воде квантовые выходы лежат в пределах от 7 до 500. Детальный механизм реакций, для которых $\Phi > 1$, зачастую неизвестен.

Примером реакций, для которых $\Phi \gg 1$, является уже рассмотренная реакция соединения хлора с водородом на свету. Для этой реакции $\Phi \gg 10^5$, то есть одному поглощенному кванту соответствует около ста тысяч превратившихся молекул. Столь высокие значения квантового выхода говорит о протекании цепной реакции.

Во всех фотохимических реакциях первичный фотохимический процесс подчиняется закону эквивалентности Штарка-Эйнштейна, а характер отклонения от этого закона позволяет разобраться во вторичных, не фотохимических процессах.

К первичным фотохимическим процессам относятся *сенсibilизированные реакции*, в которых участвуют молекулы, сами по себе нечувствительны к излучению данной частоты и получают энергию от непосредственно поглощающих её молекул. Примером такого процесса является диссоциация молекулярного водорода в присутствии паров ртути. Известно огромное число сенсibilизированных реакций. Кроме паров ртути сенсibilизаторами могут быть галогены, хлорофилл, ионы железа и другие.

В фотохимических реакциях равновесие смещается под действием света. Видимое нарушение равновесия можно заметить при квантовом выходе реакции близкой к единице[19].

1.2.3 Скорость химической реакции и ее зависимость от различных факторов

Некоторые химические реакции протекают относительно мгновенно (взрыв кислородно-водородной смеси, реакции ионного обмена в водном растворе), другие - быстро (сгорание веществ, взаимодействие цинка с кислотой), третьи — медленно (окисление железа (ржавление), гниение органических веществ). Существуют очень медленные реакции, что человек практически просто не замечает. Например, преобразование гранита в песок и глину происходит в течение тысяч лет.

Другими словами, химические реакции протекают с различной скоростью.

Скоростью реакции называют изменение количества вещества за одну единицу времени в одной единице объема. Математически выражение выглядит следующим образом:

$$v = \pm \frac{v_2 - v_1}{t_2 - t_1} * \frac{1}{V}, (1.3)$$

где v_1 и v_2 — количество вещества (моль) в момент времени t_1 и t_2 соответственно в системе объемом V .

Какой знак плюс или минус (\pm) будет стоять перед выражением скорости, зависит от изменения количества какое вещество рассматривается — продукта или реагента.

В ходе реакции происходит расход реагентов, то есть их количество уменьшается, следовательно, для реагентов выражение $(v_2 - v_1)$ всегда будет меньше нуля. Так как скорость реакции не может быть отрицательной, поэтому перед выражением необходимо поставить знак «минус».

Если же изменяется количества продукта, а не реагента, то перед выражением для расчета скорости знак «минус» не ставится, так как выражение $(v_2 - v_1)$ будет положительным, поскольку количество вещества в результате реакции только увеличиваться.

Отношение количества вещества к объему это и есть молярная концентрация C :

$$C = \frac{\nu}{V}, (1.4)$$

Используя понятие молярной концентрации и его математическое выражение, можно записать другой вариант определения скорости реакции:

$$v = \pm \frac{\Delta C}{\Delta t}, (1.5)$$

Таким образом, окончательная формулировка следующая:

Скоростью реакции - изменение молярной концентрации вещества в результате протекания химической реакции за одну единицу времени.

Для того, что бы реакция произошла, как минимум, необходимо взаимодействие молекул исходных веществ. Очевидно, если повысить количество молекул в единице объема, то число столкновений увеличится.

То есть, скорость реакции возрастает при увеличении концентрации реагирующих веществ.

Если один из реагентов или сразу несколько являются газами, то скорость реакции увеличивается при повышении давления, так как давление газа всегда прямо пропорционально концентрации составляющих его молекул.

Столкновение частиц является, необходимым, но далеко недостаточным условием протекания реакции. Число столкновений молекул реагирующих веществ при их оптимальной концентрации настолько велико, что все реакции должны протекать в один момент. Тем не менее, на практике этого не происходит.

Дело в том, что не всякое соударение молекул реагентов будет эффективным. Многие соударения являются упругими то есть молекулы отталкиваются друг от друга будто мячи. Для того чтобы реакция прошла, молекулы должны иметь достаточную кинетическую энергию. Минимальная энергия, которой должны обладать молекулы реагирующих веществ для осуществления реакции, называется энергией активации и обозначается как

E_a . В системе, состоящей из большого количества молекул, существует распределение молекул по энергии, одна часть из них имеет низкую энергию, другая часть высокую и среднюю. Из этих молекул только у небольшого количества молекул энергия превышает энергию активации.

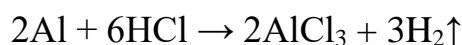
Температура - мера кинетической энергии частиц, из которых состоит вещество. Чем быстрее движутся частицы, входящий в состав вещества, тем выше его температура. Поэтому, повышая температуру, увеличивается кинетическая энергия молекул, в результате этого возрастает доля молекул с энергией, превышающей E_a и их столкновение приведет к химической реакции[20]. Например, повышение температуры ацетальдегида от 20 до 220°C приводит к увеличению средней тепловой энергии на 12,5 кДж/моль, в то время как энергия электронного возбуждения молекулы ацетальдегида составляет около 418,4 кДж/моль. Поэтому эффективность фотолиза и направление мало зависят от температуры. Зависимость скорости первичного фотохимического процесса от температуры может быть значительной, если энергии поглощенного кванта не хватает для разрыва связи[21].

Часто скорость реакций удается повысить, используя *катализаторы*.

Катализаторы – вещества, ускоряющие протекание реакции и при этом не расходующиеся.

Молекулы с энергией меньшей, чем энергия активации в отсутствие катализатора не могут взаимодействовать друг с другом. Катализаторы, меняют путь протекания реакция

Если же эта реакция гетерогенная, то скорость реакции будет зависеть площади соприкосновения реагентов. Примером может служить реакция взаимодействия алюминия с соляной кислотой



Алюминий представляет собой твердое вещество, поэтому реакция с соляной кислотой идет только на его поверхности. Если увеличить площадь поверхности, предварительно раскатав гранулу алюминия в фольгу, то количество доступных для реакции с кислотой атомов алюминия станет

больше. В результате этого скорость реакции увеличится. Так же увеличения поверхности твердого вещества можно достичь измельчением его в порошок.

Немалую роль в скорости химической реакции играет природа реагентов. Например, чем ниже в таблице Менделеева находится щелочной металл, тем быстрее он реагирует с водой, фтор среди всех галогенов наиболее быстро реагирует с газообразным водородом и т.д.

Обобщая все вышесказанное, скорость реакции зависит от следующих факторов:

- 1) концентрация реагентов: чем выше, тем быстрее протекает скорость реакции
- 2) температура: с увеличением температуры скорость любой реакции увеличивается
- 3) площадь соприкосновения реагирующих веществ: чем больше площадь контакта реагентов, тем выше скорость реакции[22].

1.3 Виды деструкций

Стабильность лекарственных препаратов зависит от многих факторов – температуры хранения, освещенности, влажности, способа приготовления, т.е. технологии изготовления лекарственной формы, добавление вспомогательных веществ, вида лекарственной формы, особенно ее агрегатного состояния, упаковки и др.

Используемые в настоящее время методы стабилизации лекарственных средств – химический и физический, нередко применяются в комплексе, дополняя друг друга. Химические методы основаны на добавлении химических веществ – стабилизаторов, антиоксидантов и консервантов. Физические методы основываются на защите лекарственных веществ от неблагоприятных воздействий внешней среды, применении лекарственных и вспомогательных веществ высокой степени чистоты, использовании усовершенствованных технологических оборудования и результатов научных исследований в изготовлении лекарственных форм – применение

неводных растворителей, обезвоживание препаратов, ампулирование в токе инертных газов и др.

Стабильность препарата – это способность биологически активного вещества сохранять физико-химические свойства и фармакологическую активность в течение определенного срока годности, предусмотренного нормативной документацией.

Стабилизация гомогенных дисперсных систем основана на подавлении процесса разложения лекарственных веществ за счет связывания или нейтрализации тех химических соединений, которые активируют деструкцию лекарственного вещества. Такие соединения находятся в растворе в незначительных количествах, либо переходят в раствор из упаковки (стекла, пленки, фольги) при его технологической обработке (стерилизации) и хранении[23].

Таким образом, что бы достичь деструкции лекарственного препарата необходимо учитывать наличие вспомогательного вещества, которое защищает активное вещество от внешних неблагоприятных факторов.

Существуют различные методы деструкции лекарственных веществ. Одними из них являются:

1) Фотокатализирующее разрушение.

Фотокатализ органических загрязняющих веществ в присутствии полупроводниковых катализаторов стало предметом исследования за последние годы. Следует отметить разнообразии перспективных окислительных процессов, в том числе фотокаталитических реакций, включающих использование оксидов металлов, таких как, TiO_2 , ZnO , Fe_2O_3 , WO_3 , а также других соединений, например, CdS . Скорость фотокаталитической деструкции регулируется начальной концентрацией загрязняющих веществ, массой катализатора, температурой, интенсивностью света, длиной волны излучения, источником излучения, квантовым выходом, давлением кислорода (O_2), присутствием или отсутствием электронных

акцепторов (например, H_2O_2) или нейтрализаторов радикалов (например, бикарбоната).

2) Фото-Фентон процесс.

Высокий интерес наблюдается в практическом использовании Фентон и фото-Фентон реакциях в обработки загрязненных вод. Солнечная гомогенная фотокаталитическая обработка (фото-Фентон процесс) основана на производстве гидроксильных радикалов реагентом Фентона ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$). Это реакция ускоряется облучением УФ-видимого диапазона. Имеет место фотолиз комплексов Fe^{3+} , позволяющий регенерировать Fe^{2+} , и наблюдается протекание Фентон-реакций вследствие взаимодействия с H_2O_2 . Одним из главных преимуществ фото-Фентон процесса – возможность использования солнечного излучения (т.е. высокая чувствительность процесса к электромагнитному излучению с $\lambda \leq 600$ нм), которое существенно снижает затраты, особенно когда идет речь о больших объемах сточных. Другие преимущества фото-Фентон процесса: низкая стоимость оборудования, простота операции, использование безопасных реагентов (H_2O_2 не вводится в систему и разлагается до безопасных концентраций). Несмотря на все преимущества этого метода, главным недостатком процесса является сильная зависимость от pH водного раствора и концентраций H_2O_2 и $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$. Требование к воде pH 2-4 при очистке является главным недостатком, особенно в случае сильно буферированных сточных вод[24].

3) Озонирование

Озон, как природный окислитель, с помощью своей высокой активности, при смешивании с загрязненной водой, быстро окисляет загрязнения, превращая их из растворенного состояния во взвесь, которая легко остается на промывном фильтре.

При прохождении озонированной воды через фильтр происходит переход трехатомного озона в двухатомный кислород, и происходит полное удаление непрореагировавшего озона. Он превращается обратно в кислород, из которого он и был произведен.

Процесс озонирования происходит очень быстро, при этом не требуется никаких расходных реагентов, материалов. В воде не образуются вредные вещества и примеси, сохраняется нормализованный минеральный состав и уровень pH[25].

Следует помнить, что одним озонированием так же, как и только сорбцией очистки, не всегда удается достичь необходимого результата. Наиболее эффективным способом является использование озона в сочетании с завершающей сорбционной очисткой на фильтрах с активным углем[26].

4) Обратный осмос

Обратный осмос имеет очень широкий спектр использования, который классифицируются на две основные группы:

- Очистка растворителя. В этом случае продуктом служит пермеат;
- Концентрирование растворенного вещества. В этом случае продуктом является концентрат.

Обратный осмос направлен на получение питьевой воды из соленой (морской). Другой важной областью применения является использование обратного осмоса как стадии предварительного обессоливания воды при производстве ультрачистой воды для полупроводниковой, медицинской и теплоэнергетической отраслей промышленности[27].

1.4 Исследования по фотодеструкции лекарственных препаратов, выполненные в НИУ «БелГУ»

В НИУ «БелГУ» на кафедре общей химии проводились работы по фотодеструкции и деструкции реактивом Фентона лекарственных препаратов.

Фотодеструкции подвергались такие препараты как фуросимид, НоваНорм, метронидазол, новокаин, парацетамол, сульгин, спазмалгон, кетанов, фуросемид и др. Не все активные вещества в препаратах подверглись деструкции.

Таблица 1.1.
Степень разложения препаратов за 30 минут[28]

Препарат	Концентрация, ммоль/л	Степень деструкции, %
Метронидазол	0,125	96
Новокаин	0,125	12
Парацетамол	0,125	44
Сульгин	0,125	75
Спазмалгон	0,125	24
Кетанов	0,125	95
Фуросемид	0,125	23

По данным таблице 1.1 наблюдается различная степень деструкции лекарственных препаратов при одинаковой концентрации. Самым легко разлагаемым препаратом оказался метронидазол, чья степень деструкции превышает остальные препараты. Устойчивым препаратом против фотодеструкции стал новокаин, его степень деструкция намного ниже перечисленных медикаментов.

По данным можно сделать вывод, что фотохимическая реакция УФ облучением является одним из подходящих методов деструкции, но не для всех лекарственных препаратов.

Кроме фотодеструкции проводились работы по деструкции активных веществ в лекарственных препаратах с помощью реактива Фентона. С помощью этого метода были подвергнуты 12 лекарственных препаратов.

Таблица 1.2.

Сравнение степени деструкции лекарственных веществ в экспериментах с различными начальными концентрациями пероксида водорода и соли железа

№	Название лекарства	Степень деструкции, %, через 6 сут.		
		[H ₂ O ₂] = 8 ммоль/л [Fe ²⁺] = 0,25 ммоль/л	[H ₂ O ₂] = 16 ммоль/л [Fe ²⁺] = 0,25 ммоль/л	[H ₂ O ₂] = 16 ммоль/л [Fe ²⁺] = 0,5 ммоль/л
11	Анальгин	64,8	66,0	88,0
22	Дибазол	57,6	60,0	64,0
33	Диклофенак	60,4	52,0	73,2
44	Димедрол	24,4	36,0	51,2
55	Карбамазепин	92,0	92,0	96,0
66	Левомецетин	92,0	96,4	97,0
17	Метилурацил	84,0	92,0	90,0
18	Но-шпа	32,0	72,0	58,8
19	Парацетамол	60,4	73,0	83,5
110	Эффералган УПСА	49,2	58,0	72,0
111	Фурацилин	99,0	97,5	96,0
112	Фуросемид	84,0	84,0	80,0

Можно видеть, что среди исследованных препаратов выделяется группа лекарств с высокой степенью деструкции, практически не зависящей от концентрации окислительных реагентов – фурацилин, левомецетин, карбамазепин. К ним примыкают еще два препарата с несколько меньшей, но все еще значительной степенью превращения – метилурацил и фуросемид. Все эти препараты были отнесены нами к группе легкоокисляемых. Степень деструкции остальных субстратов в гораздо большей степени зависит от концентрации окислительных реагентов; добиться более глубокой деструкции можно, повышая как концентрацию пероксида водорода, так и ионов железа. Однозначной зависимости между содержанием в молекуле атомов углерода и необходимым количеством окислителей не наблюдается – в группу трудноокисляемых лекарств вошел и парацетамол (С8), и нош-па (С24) [29].

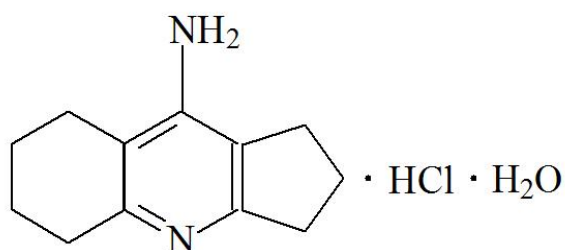
Проведенные исследования показали, что многие распространенные лекарственные вещества подвергаются окислительной деструкции под воздействием реактива Фентона при комнатной температуре и атмосферном давлении. Таким образом, окислительная деструкция может рассматриваться как перспективный метод инактивации негодных к применению препаратов, а также как способ локальной очистки сточных вод клиник и фармацевтических производств[29].

2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Объекты исследования

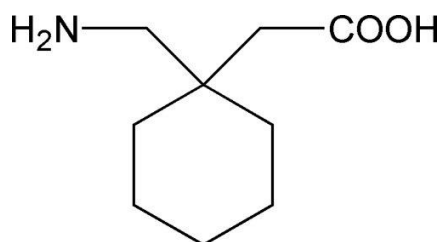
Для экспериментальных работ были выбраны следующие лекарственные препараты:

1) Таблетки Аксамон[®] 20 мг. Активным веществом является ипидакрин гидрохлорид (моногидрат) (*9-амино-2,3,5,6,7,8-гексагидро-1H-циклопента [β] хинолина гидрохлорида моногидрат*)



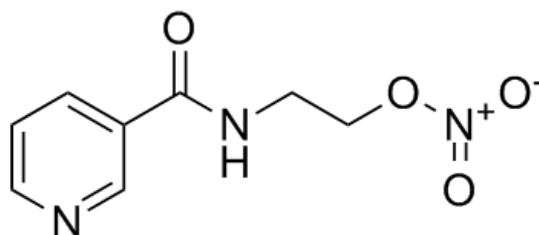
Аксамон применяется у взрослых при заболеваниях периферической нервной системы (невритах, полиневритах и полинейропатиях, полирадикулонейропатиях); бульбарных параличах и парезах; в восстановительном периоде при органических поражениях центральной нервной системы, сопровождающихся двигательными нарушениями; при миастении и различных миастенических синдромах; в комплексной терапии демиелинизирующих заболеваний; при болезни Альцгеймера и сенильной деменции альцгеймеровского типа; атонии кишечника[30].

2) Капсулы Габапентин 300мг. Активным веществом служит габапентин (*1-(Аминометил)циклогексануксусная кислота*)



Применяют при эпилепсии и нейропатических болях у взрослых (старше 18 лет)[31].

3) Таблетки Кординик® 20 мг. Активное вещество – никорандил (2-пиридин-3-карбониламино)этилнитрат)



Является сердечно-сосудистым препаратом: купирует приступы стенокардии; профилактика приступов стабильной стенокардии(в комбинации с другими антиангинальными средствами) и в монотерапии при непереносимости бета-адреноблокаторов и БМКК[32].

2.2 Методика проведения аналитического контроля

2.2.1 т. Аксамон® 20 мг

Описание: Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого цвета с фаской. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XIII, т. II, ОФС.1.4.0015.15 «Таблетки»[33].

1) Характерная реакция на хлориды.

К 0,24 г. порошка растертых таблеток прибавить 10 мл. воды. К раствору прибавить 0,5мл. гидроксида натрия 10% и перемешать. Полученные раствор профильтровать через бумажный фильтр. В пробирку поместить 2 мл. полученного фильтрата и прибавить 0,5 мл. азотной кислоты 16% и 0,5 мл. раствора нитрата серебра 2%. Осадок перенести в 2 пробирки в равных количествах. В одну пробирку добавить 16% азотную кислоту, а в другую 10% раствор аммиака.

Образовавшийся осадок должен раствориться в растворе 10% аммиака и не раствориться в 16% растворе азотной кислоты[34].

2) Характерная реакция на аминогруппу.

К 0,05 г. растертых таблеток прибавляют 1 мл раствора хлористоводородной кислоты 8,3%, охлаждают во льду, прибавляют раствор щелочного β -нафтол, содержащего 0,5 г натрия ацетата.

В результате должен получиться раствор оранжево-красного цвета, что подтверждает наличие аминогруппы в лекарственном препарате[35].

3) УФ спектрофотометрический метод

0,25г испытуемого порошка поместить в мерную колбу на 100 мл. Прибавить 50 мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты и перемешивать в течении 20 минут. Затем прибавить 10 мл спирта этилового фармакопейного и встряхивать еще 1 минуту, довести до метки хлористоводородной кислотой 0,1М, тщательно перемешать и профильтровать через бумажный фильтр. Снять УФ спектр испытуемого раствора. Длина волны точки экстремума должна находиться в пределах 267 нм ± 2 .

2.2.2 Капсулы Габапентин 300 мг

Описание: Твердые желатиновые капсулы №0 белого цвета. Содержимое капсул- белый или белый с желтоватым оттенком порошок. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XIII, т. Ц,ОФС.1.4.1.0005.15 «Капсулы»[36].

1) Характерная реакция на аминогруппу.

К 0,05 г. растертых таблеток прибавляют 1 мл раствора хлористоводородной кислоты 8,3%, охлаждают во льду, прибавляют раствор щелочного β -нафтол, содержащего 0,5 г натрия ацетата.

В результате должно получиться раствор оранжево-красного цвета, что подтверждает наличие аминогруппы в лекарственном препарате[35].

2) Характерная реакция на ацетогруппу.

В 20 мл 0,05М хлористоводородной кислоте встряхнуть 0,1 г испытуемого порошка, в течение 20 минут. Профильтровать раствор через бумажный фильтр. Отобрать 2 мл готового раствора в пробирку и нагреть с равным количеством концентрированной серной кислотой и с 95% спиртом. В итоге ощущается запах этилацетата[37].

3) Проверка подлинности на ВЭЖХ

Прописать испытуемый раствор на жидкостном хроматографе.

Испытуемый раствор: 0,05 г содержимого капсулы растворить в 100 мл 0,05М хлористоводородной кислоты. Раствор профильтровать через фильтр с размером 0,45 мкм и поместить в хроматографическую виалу.

Подвижная фаза: Смешать буферный раствор pH 7,0 , ацетонитрил, метанол в соотношениях 65:7:28. Профильтровать через фильтр размером 0,45 мкм и продегазировать.

Хроматографические условия:

- Объем вводимой пробы: 10 мкл;
- Температура колонки: 35 ± 1 °С;
- Скорость потока: 1 мл/мин;
- Время хроматографирования: 10 мин;
- Длина волны: 210 нм.

2.2.3 Таблетки Кординик® 20мг

Описание: Таблетки белого со слабым серовато-желтоватым оттенком цвета, круглой формы, плоскоцилиндрические, с фаской. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып.2 с.154[38].

1) УФ спектрофотометрический метод.

К 0,03 г. порошка растертых таблеток поместить в мерную колбу на 25 мл. и прибавить 15 мл. 0,1М раствор хлористоводородной кислоты и

тщательно встряхнуть в течении 5 минут. Довести этим же растворителем до метки и перемешать. Профильтровать через бумажный фильтр и измерить УФ спектр.

Снять УФ спектр в диапазоне от 220 до 300 нм. Точка экстремума должна находиться при длине волны 262 нм ± 2 .

2) Качественная реакция с раствором дифениламина.

Приготовление раствора дифениламина: 0,1 г дифениламина растворить в смеси 20 мл концентрированной серной кислоты и 4 мл воды, осторожно перемешать.

К 0,4 г порошка тщательно растертых таблеток прибавить 4 мл раствора дифениламина.

Раствор должен окраситься в синий цвет.

2.3 Методика приготовления растворов для деструкции активного вещества с помощью реактива Фентона

1) Приготовление исходного раствора т. Аксамона[®] 20 мг с концентрацией 0,64 мМ: 0,3 г порошка растертых тщательно таблеток поместить в мерную колбу на 250 мл, добавить 50 мл 0,1М хлористоводородной кислоты. Перемешать в течении 15 минут, затем добавить 10 мл 95% спирта, перемешать 1 минуту и довести до метки 0,1М хлористоводородной кислотой. Раствор профильтровать через бумажный фильтр.

5 мл фильтрата перенести в колбу мерную на 50 мл и довести до метки 0,1М хлористоводородной кислотой.

Приготовление реактива Фентона с концентрацией 2,5 мМ: 0,098 г соль Мора ($FeSO_4 \cdot (NH_4)_2SO_4 \cdot 6H_2O$) поместить в мерную колбу на 100 мл и растворить в воде. В другой мерной колбе на 100 мл приготовить 3,3% раствор пероксида водорода с концентрацией 0,097 М. (10 мл 33% раствора пероксида водорода поместить в колбу на 100 мл и растворить водой).

Для начала процесса деструкции необходимо смешать исходный раствор, раствор соли Мора и раствор пероксида водорода 3,3% в мерной колбе на 100 мл и довести водой до метки. Варьировались разные концентрации растворов, но самым оптимальным оказались 0,64 мМ испытуемого раствора, 0,094 мМ пероксида водорода и 2,5 мМ раствора соли Мора.

Отобрать 20 мл смеси и погасить диоксидом марганца (MnO_2). После окончания реакции профильтровать через бумажный фильтр и снять УФ спектр при длине волны равной 267 нм сразу. Отбор следующих 20 мл произвести через каждые 15 минут, так же погасить, профильтровать и измерить УФ спектр.

2) Приготовление исходный раствора к. Габапентина 300 мг: 0,2 г порошка Габапентина взвесить на аналитических весах и перенести в мерную колбу на 100 мл и растворить в 0,1М хлористоводородной кислоте. Довести до метки этим же растворителем. Профильтровать через бумажный фильтр.

Приготовление реактива Фентона с концентрацией 2,5 мМ: 0,098 г соль Мора ($FeSO_4 \cdot (NH_4)_2SO_4 \cdot 6H_2O$) поместить в мерную колбу на 100 мл и растворить в воде. В другой мерной колбе на 100 мл приготовить 3,3% раствор пероксида водорода. (10 мл 33% раствора пероксида водорода поместить в колбу на 100 мл и растворить водой).

Для начала процесса деструкции необходимо смешать исходный раствор, раствор соли Мора и раствор пероксида водорода 3,3% в мерной колбе на 100 мл и довести водой до метки. Варьировались разные концентрации растворов.

Отобрать 20 мл смеси и погасить диоксидом марганца (MnO_2). После окончания реакции профильтровать через бумажный фильтр и снять УФ спектр при длине волны равной 210 нм сразу. Отбор следующих 20 мл произвести через каждые 15 минут, так же погасить, профильтровать и измерить УФ спектр.

3) Приготовление исходного раствора т. Кординик[®] 20 мг с концентрацией 0,095 мМ: В мерную колбу на 25 мл поместить одну таблетку Кординика[®] 20 мг, добавить 15 мл 0,1М хлористоводородной кислоты и тщательно взболтать в течении 5 минут. Затем довести до метки, перемешать и профильтровать через бумажный фильтр.

Приготовление реактива Фентона с концентрацией 2,5 мМ: 0,098 г соль Мора ($FeSO_4 \cdot (NH_4)_2SO_4 \cdot 6H_2O$) поместить в мерную колбу на 100 мл и растворить в воде. В другой мерной колбе на 100 мл приготовить 3,3% раствор пероксида водорода с концентрацией 0,097 мМ. (10 мл 33% раствора пероксида водорода поместить в колбу на 100 мл и довести до метки водой).

Для инактивации необходимо смешать исходный раствор, раствор соли Мора и раствор пероксида водорода 3,3% в мерной колбе на 100 мл и довести водой до метки. Подбирались разные соотношения концентраций, но самым оптимальным оказались 0,64 мМ испытуемого раствора, 0,094 мМ пероксида водорода и 2,5 мМ раствора соли Мора..

Отобрать 20 мл смеси и погасить диоксидом марганца (MnO_2). После окончания реакции профильтровать через бумажный фильтр и снять УФ спектр при длине волны равной 262 нм сразу. Отбор следующих 20 мл произвести через каждые 15 минут, так же погасить, профильтровать и измерить УФ спектр.

2.4 Методика приготовления растворов для фотохимической реакции

1) Приготовление исходного раствора т. Аксамона[®] 20 мг с концентрацией 0,64 мМ: 0,3 г порошка растертых тщательно таблеток поместить в мерную колбу на 250 мл, добавить 50 мл 0,1М хлористоводородной кислоты. Перемешать в течении 15 минут, затем добавить 10 мл 95% спирта, перемешать 1 минуту и довести до метки 0,1М хлористоводородной кислотой. Раствор профильтровать через бумажный фильтр.

5 мл фильтрата перенести в колбу мерную на 50 мл и довести до метки 0,1М хлористоводородной кислотой.

Приготовление 3,3% раствора пероксида водорода с концентрацией 0,097 М: 10 мл 33% раствора пероксида водорода поместить в мерную колбу на 100 мл, добавить 50 мл воды, тщательно перемешать и довести до метки водой, перемешать.

Приготовление раствора 1: в мерную колбу на 100 мл поместить 10 мл исходного раствора и 10 мл 3,3% раствора пероксида водорода. Добавить 50 мл воды, тщательно перемешать и довести до метки водой, перемешать.

2) Приготовление сходного раствора т. Кординик[®] 20 мг концентрация которого равна 0,095 мМ: В мерную колбу на 25 мл поместить одну таблетку Кординика[®] 20 мг, добавить 15 мл 0,1М хлористоводородной кислоты и тщательно взболтать в течении 5 минут. Затем довести до метки, перемешать и профильтровать через бумажный фильтр.

Приготовление 3,3% раствора пероксида водорода, концентрация равна 0,097 М: 10 мл 33% раствора пероксида водорода поместить в мерную колбу на 100 мл, добавить 50 мл воды, тщательно перемешать и довести до метки водой, перемешать.

Приготовление раствора 3: в мерную колбу на 100 мл поместить 10 мл исходного раствора и 10 мл 3,3% раствора пероксида водорода. Добавить 50 мл воды, тщательно перемешать и довести до метки водой, перемешать.

2.5 Методика проведения фотокаталитической реакции

Фотокаталитическую деструкцию исследуемых растворов проводили в фотолизной камере Вольта ФК – 12 м со следующими характеристиками: мощность ртутной лампы 1000 Вт, поток излучения лежит в области 240-320 нм. 25 мл исследуемого раствора помещали в специальную кювету, помещали кювету в камеру, камеру закрывали крышкой. На таймере устанавливали необходимое для облучения время (15 мин). По окончании

установленного времени доставали кювету с образцом и давали ему остыть. После остывания раствор регистрировали в УФ-УФ спектре. Если же это раствор 1,2 или 3 (см. пункт 2.4), то необходимо перед снятием УФ спектра погасить диоксидом марганца (MnO_2). Исходный раствор возвращали в кювету и повторяли процесс фотолиза. Фотокатализ проводили в течении 60 минут.

За изменением содержания активного вещества наблюдали УФ спектрофотометрическим способом с помощью УФ спектрофотометра Spesord 50.

2.6 Методика определения квантового выхода

Формула расчета квантового выхода:

$$\Phi = \frac{\Delta D_t}{\varepsilon \cdot l \cdot t \cdot (1 - 10^{-D}) \cdot I_0} \cdot 10^{-3}, (2.1)$$

Где:

ΔD_t – изменение оптической плотности исследуемого субстрата за время облучения t на аналитической длине волны;

ε – коэффициент экстинкции исследуемого вещества, л/ммоль*см⁻¹;

l – длина кюветы, см;

t – время облучения, с;

D – оптическая плотность исследуемого субстрата на длине волны облучения;

I_0 – интенсивность света, прошедшего через кювету с растворителем.

I_0 было определено с помощью ферриоксалатного актинометра и составило $0,5114 \cdot 10^{-7}$ энштейн · с⁻¹.

2.7 Методика определения коэффициента экстинкции

Коэффициент экстинкции определяется с помощью графика, построенного $D=f(C)$, ммоль/л. График приведен на рис. 2.1.

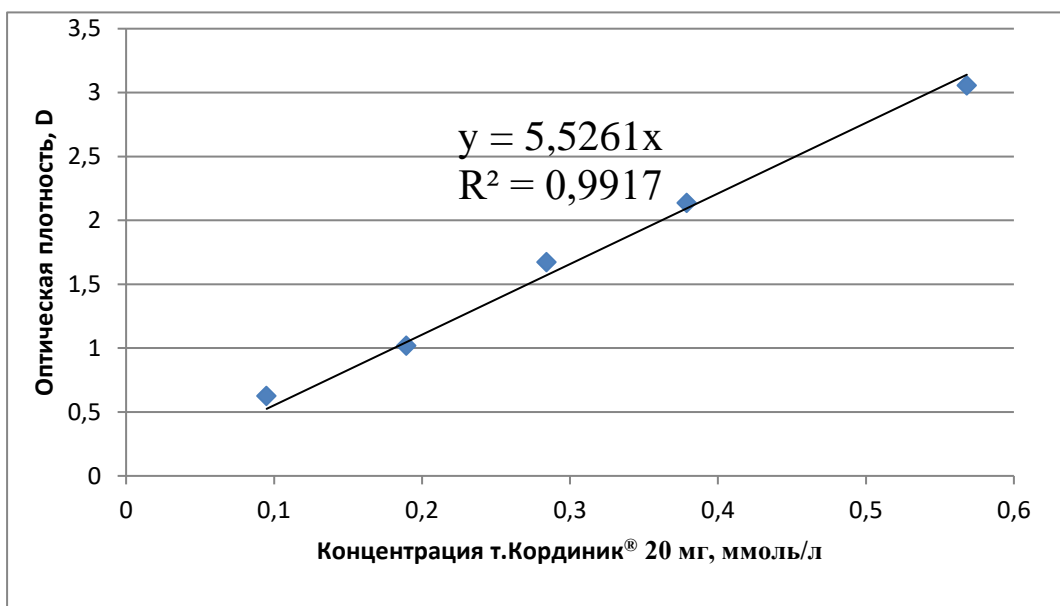


Рис. 2.1. График зависимости оптической плотности от концентрации т. Кординик® 20 мг

Таким образом, коэффициент экстинкции (ϵ) для т. Кординик® 20 мг равен $5,5261 \text{ л/ммоль} \cdot \text{см}^{-1}$.

3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

3.1 Аналитический контроль исследуемых медицинских препаратов

3.1.1 Таблетки Аксамон® 20 мг

Описание: Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого цвета с фаской. По внешнему виду соответствуют требованиям ГФ XIII, т. II, ОФС.1.4.0015.15 «Таблетки».

Проведя характерную реакцию на хлориды по методике, представленной в разделе 2.2.1 под пунктом 1, образовавшийся осадок растворился в растворе 10% аммиака и не растворился в 16% растворе азотной кислоты.

Проведя следующую реакцию на аминогруппу по методике, представленной в разделе 2.2.1 под пунктом 2, в результате образовался раствор оранжево-красного цвета, что подтверждает наличие аминогруппы в таблетках Аксамон®.

Приготовив раствор по методу из раздела 2.2.1 пункт 3 сняли УФ спектр в области от 230 до 300 нм. УФ спектр на рис.3.1.

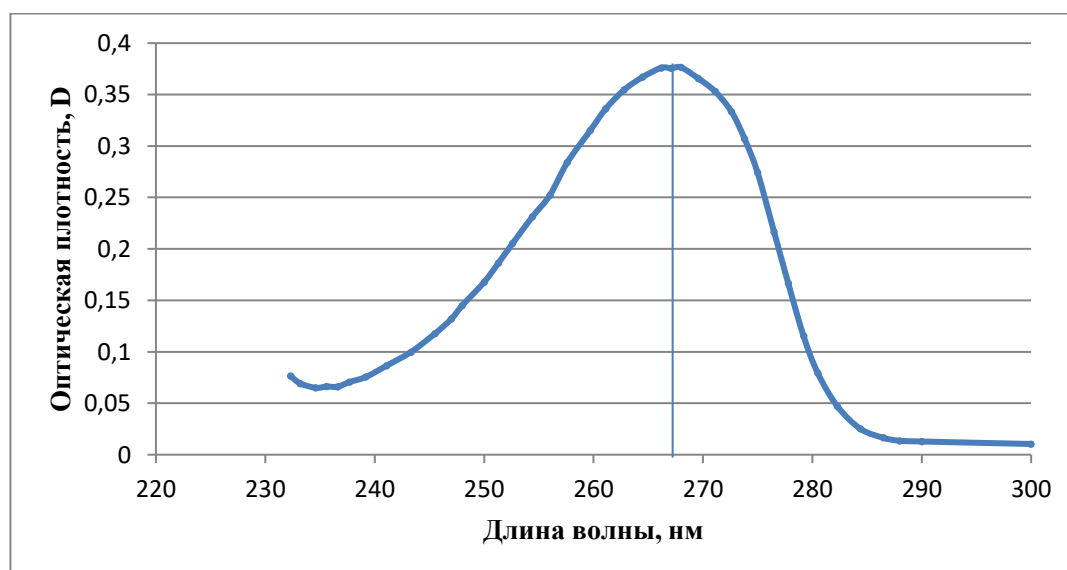


Рис. 3.1. УФ спектр т.Аксамон® 20 мг

Точка экстремума равна 0,3768 нм при длине волны 268 нм. Длина волны входит в допустимый диапазон, следовательно, наше активное вещество является ипидакрином.

Проведя несколько характерных реакций можно утверждать, что активное вещество в таблетках Аксамон – ипидакрин.

3.1.2 Капсулы Габапентин 300 мг.

Описание: Твердые желатиновые капсулы №0 белого цвета. Содержимое капсул- белый порошок. По внешнему виду соответствуют требованиям ГФ XIII, т. II, ОФС.1.4.1.0005.15 «Капсулы».

По методики раздела 2.2.2 пункта 1 провели характерную реакцию на аминогруппу. В результате получили раствор оранжево-красного цвета, что подтверждает наличие аминогруппы в лекарственном препарате.

Проведя характерную реакцию на ацетогруппу по методике раздела 2.2.2 пункта 2, в итоге ощутился запах этилацетата. Что доказывает наличие ацетогруппы в активном веществе.

Прописав испытуемый раствор на ВЭЖХ получили следующую хроматограмму(см. приложение)

Проведя ряд реакций было доказано, что активным веществом в к. Габа-пентин 300 мг является габапентин.

3.1.3 Таблетки Кординик® 20 мг

Описание: Таблетки белого со слабым серовато-желтоватым оттенком цвета, круглой формы, плоскоцилиндрические, с фаской. По внешнему виду соответствуют требованиям ГФ XI, вып.2 с.154.

Сделав раствор по методу раздела 2.2.3 пункта 1, сняли УФ спектр в указанном диапазоне. Точку экстремума получили при длине волны 262 нм. Получили следующий УФ спектр на рис.3.2

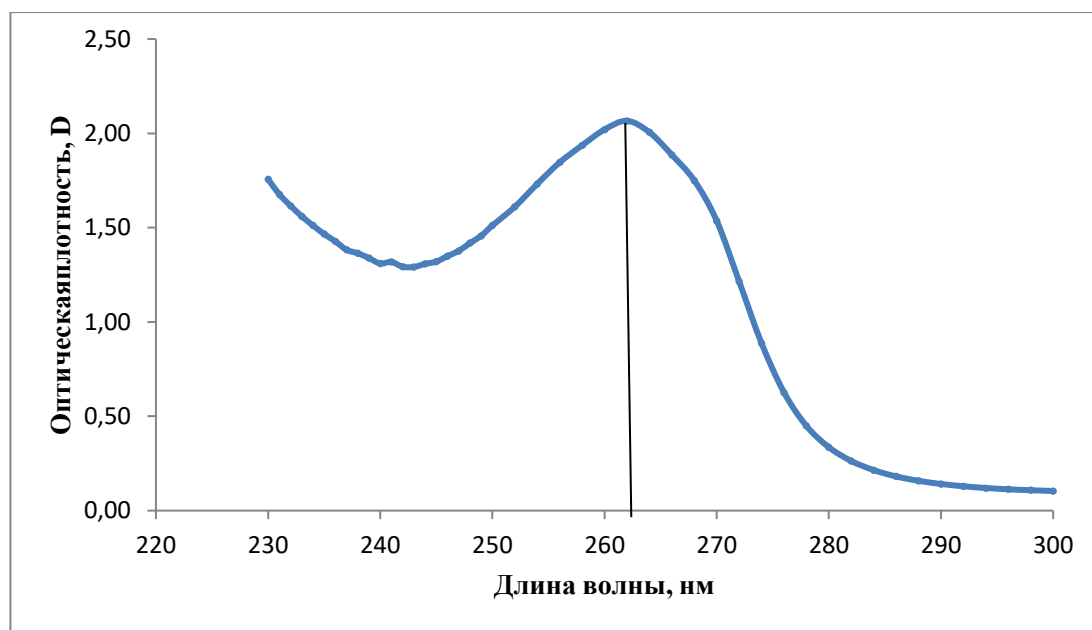


Рис. 3.2. УФ спектр т. Кординик® 20 мг

Точка экстремума равна 2,0662 при длине волны 262 нм, что подтверждает подлинность.

Проведя реакцию с дефениламином по методике раздела 2.2.3 пункт 2, раствор окрасился в синей цвет, что подтверждает наличие нитрогруппы в структуре вещества.

Сделав аналитический контроль, подтвердили, что активным веществом в т. Кординик® 20 мг является никорандил.

3.2 Деструкция активных веществ с помощью реактива Фентона

В ходе реакции разложения с реактивом Фентона таблеток аксамон в течение 60 минут, были получены УФ спектры: рис. 3.3.

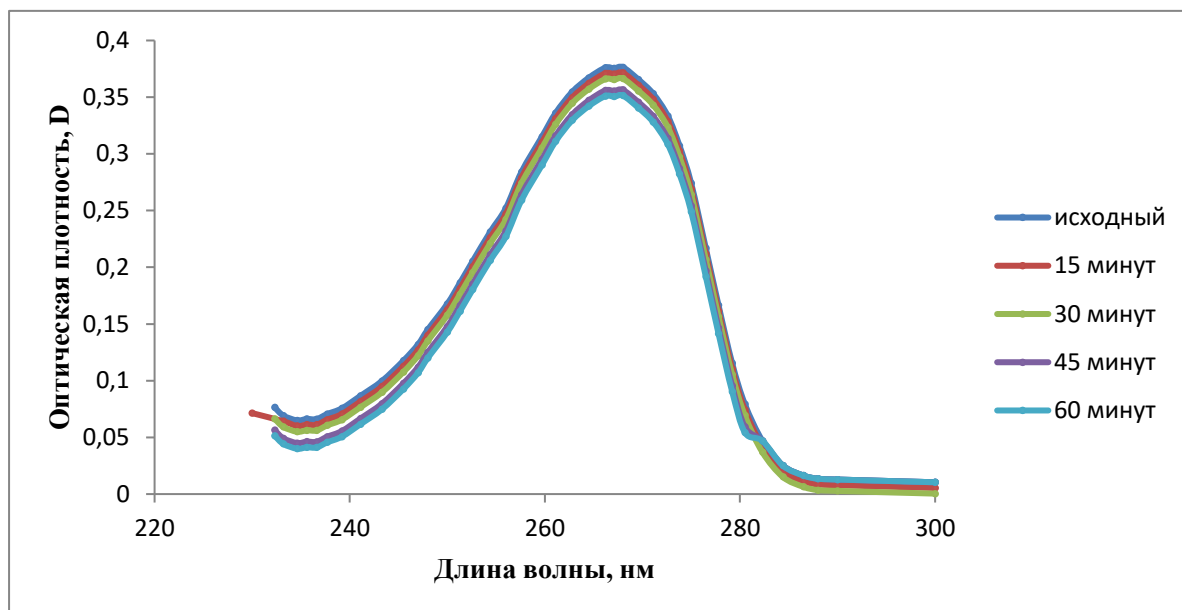


Рис. 3.3. УФ спектры ипидакрина в водном растворе в процессе деструкции реактивом Фентона в течение 60 минут
 $(C_{\text{ипид.}}=0,64 \text{ ммоль/л}; C_{\text{H}_2\text{O}_2}=0,097 \text{ моль/л};$
 $C_{\text{соль Мор а}}=2,5 \text{ ммоль/л}).$

Аксамон, активным веществом, которого является ипидакрин, оказался устойчивым к реактиву Фентона, не смотря на длительное взаимодействие. Максимальная оптическая плотность при длине равной 268 нм практически не изменялась с течением времени. Разное соотношение растворов не помогло уменьшить содержание активного вещества в медицинском препарате. Что доказывают УФ спектры представленные на рис. 3.4 – 3.5.

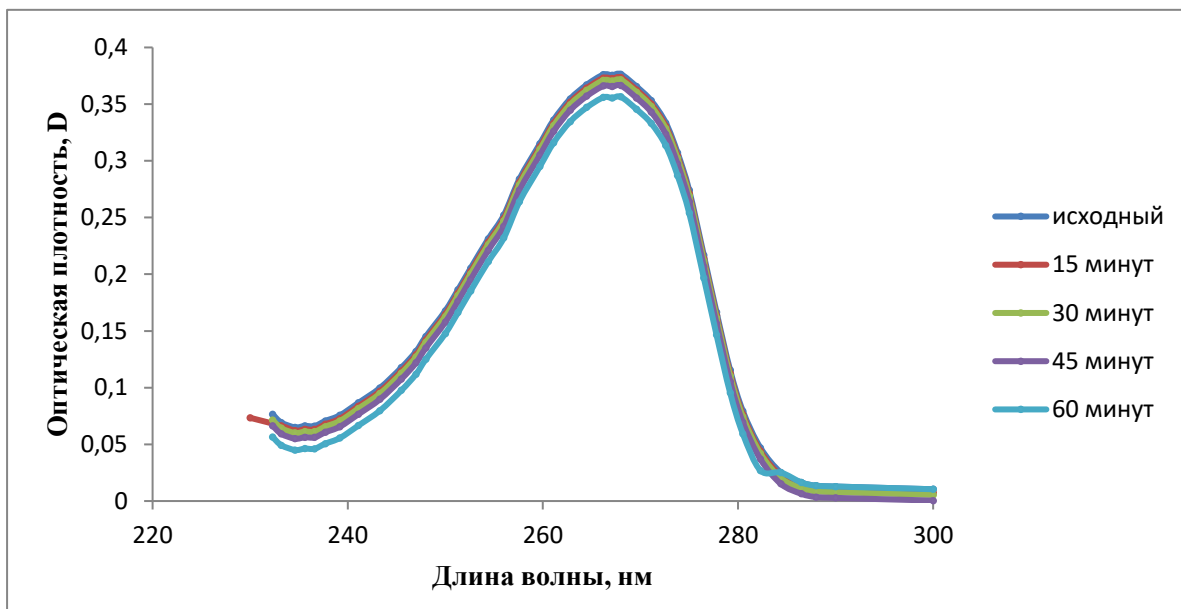


Рис. 3.4. УФ спектры ипидакрина в водном растворе в процессе деструкции реактивом Фентона в течение 60 минут
($C_{\text{ипид.}}=0,64$ ммоль/л; $C_{\text{H}_2\text{O}_2}=0,049$ моль/л; $C_{\text{соль Мора}}=1,25$ ммоль/л)

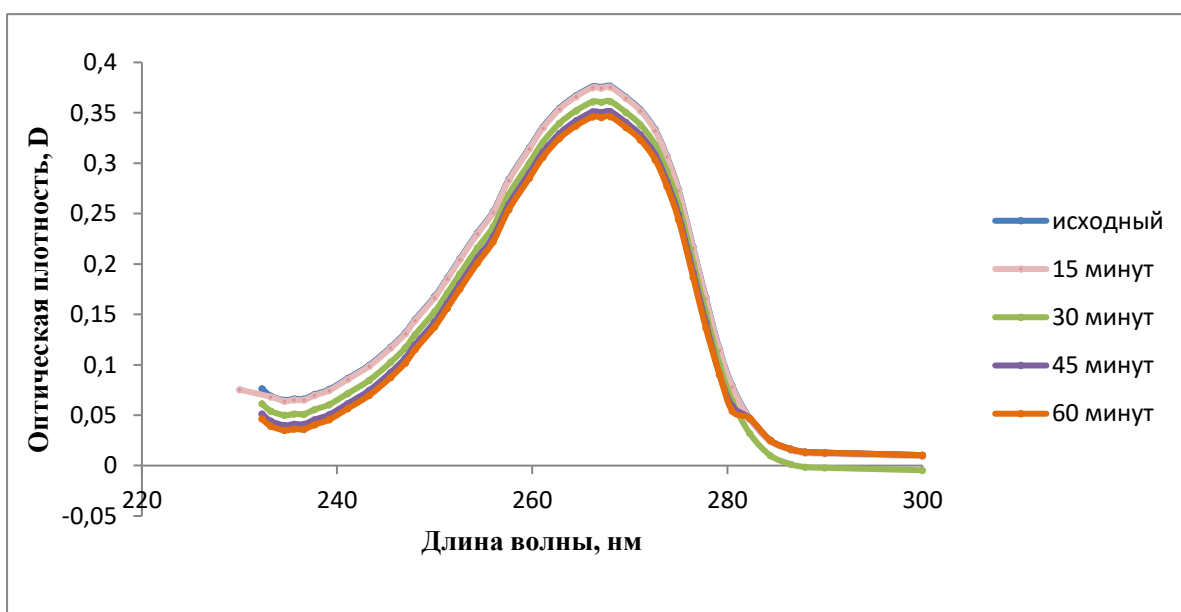


Рис. 3.5. УФ спектры ипидакрина в водном растворе в процессе деструкции реактивом Фентона в течение 60 минут
($C_{\text{ипид.}}=0,64$ ммоль/л; $C_{\text{H}_2\text{O}_2}=0,194$ моль/л; $C_{\text{соль Мора}}=5$ ммоль/л).

В результате можно сделать вывод, что ипидакрин, входящий в состав таблеток аксамона, как активное вещество, деструкции, с помощью реактива Фентона, не подвергается .

При анализе капсул габапентин получили следующий спектр

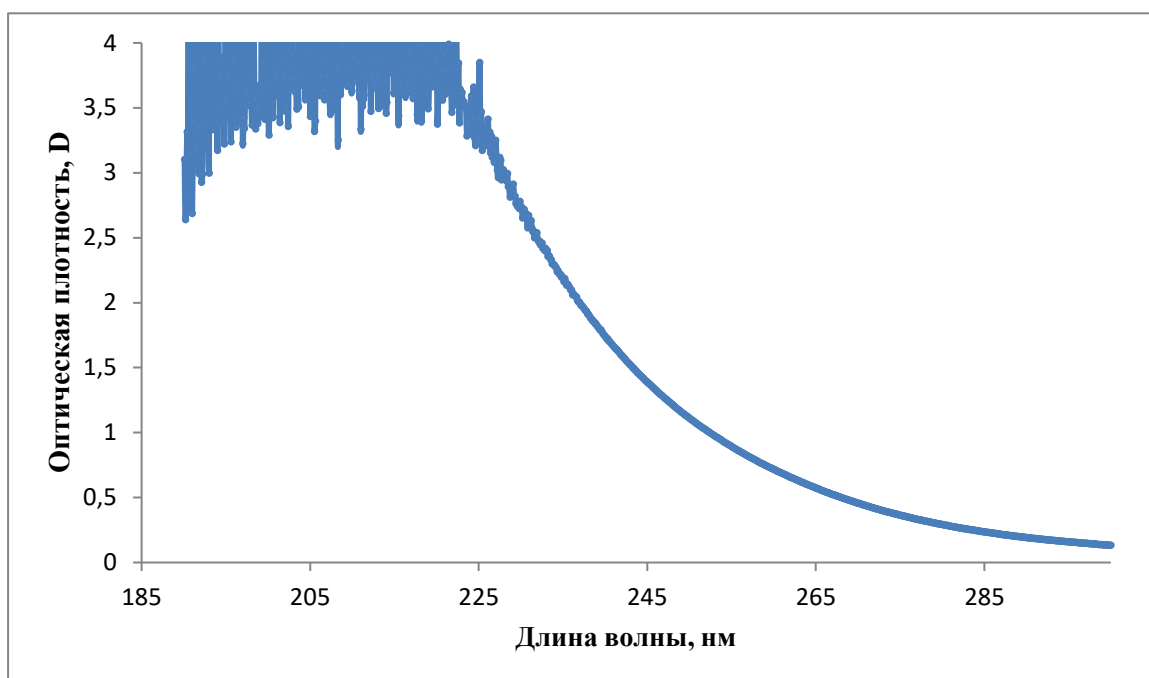


Рис. 3.6. УФ спектр поглощения габапентина в водном растворе

Как видно на рис. 3.6 максимума поглощения у раствора габапентина не было обнаружено. Следовательно дальнейшие исследования затруднительно.

Для активного вещества никорандил были получены следующие УФ спектры поглощения представленные на рис. 3.7-3.9.

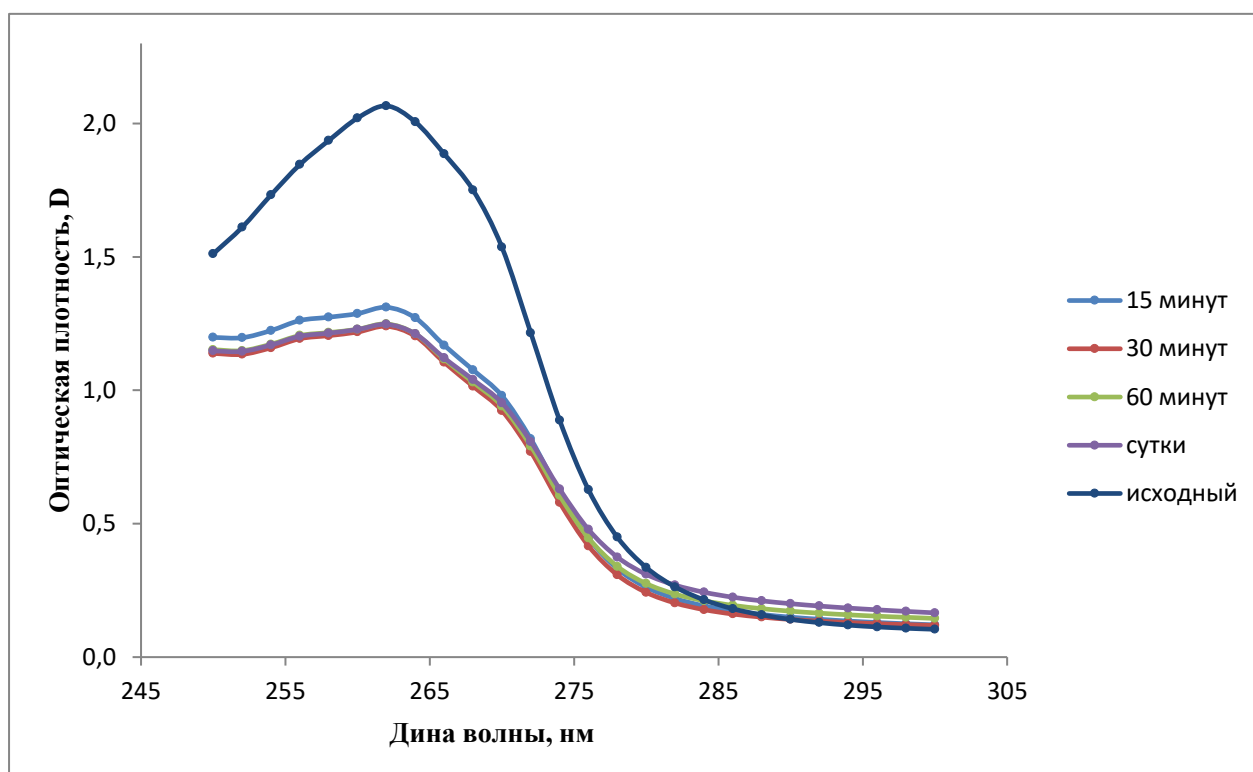


Рис. 3.7. УФ спектры поглощения никорандила при деструкции реактивом Фентона в течение 60 мин (Сникор.=0,095 ммоль/л; $\text{Сн}_2\text{o}_2=0,097$ ммоль/л; Ссоль Мора=2,5ммоль/л)

В результате эксперимента было обнаружено снижение активности вещества. В связи с этим решили варьировать концентрации растворов.

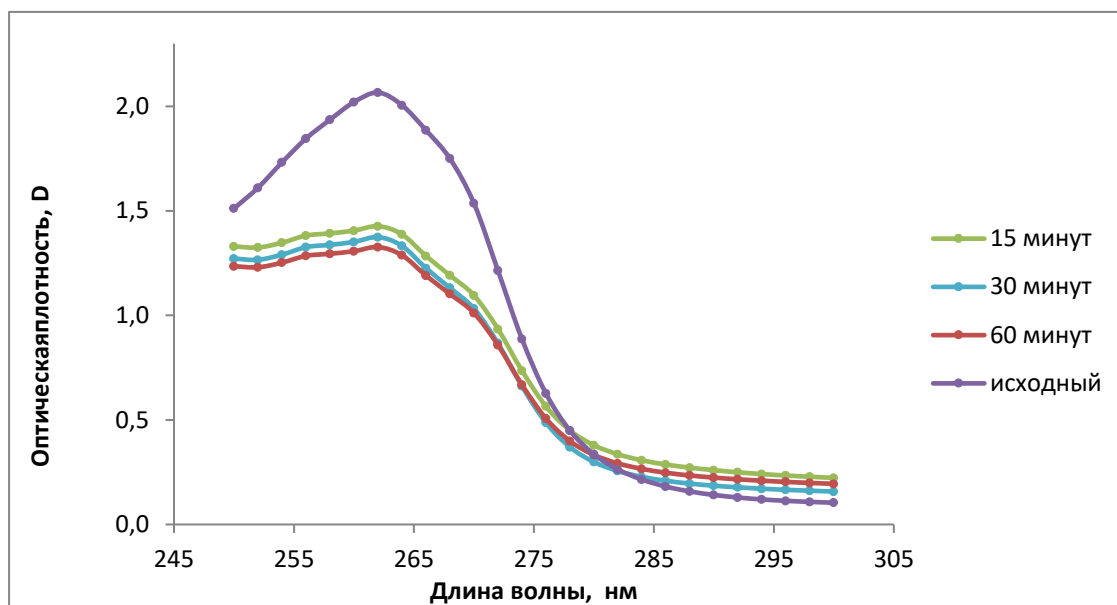


Рис. 3.8. УФ спектры поглощения никорандила с реактивом Фентона в течение 60 мин (Сникор.=0,095 ммоль/л; $\text{CН}_2\text{O}_2=0,049$ моль/л; Ссоль Мора=1,25 ммоль/л)

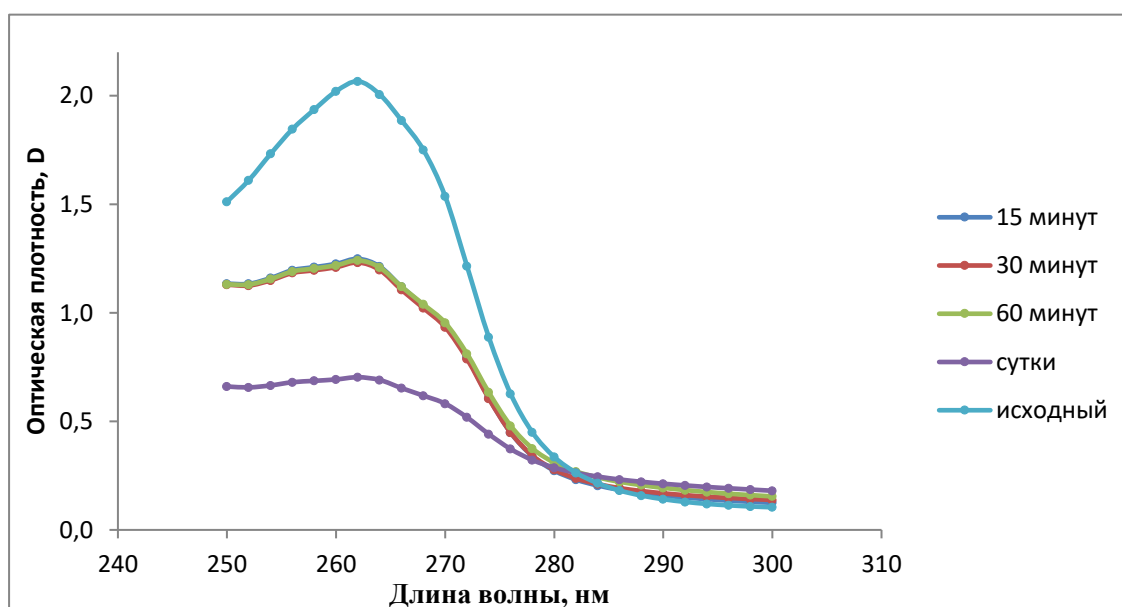


Рис. 3.9. УФ спектры поглощения никорандила с реактивом Фентона в течение суток (Сникор.=0,095 ммоль/л; $\text{CН}_2\text{O}_2=0,194$ моль/л; Ссоль Мора=5 ммоль/л)

На рис. 3.7-3.9, в ходе реакции нашего препарата с реактивом Фентона, в течение 60 минут, было замечено значительное уменьшение максимальной оптической плотности при длине волны равной 262 нм. Следовательно, в результате взаимодействия никорандила с реактивом

Фентона, содержание активного вещества уменьшается.

Так как препараты аксамон и габапентин не подверглись деструкции реактивом Фентона, а только спектры кординика показали уменьшение содержания активного вещества, то только его значения будем брать для дальнейших расчетов степени деструкции.

3.2.1 Расчет степени деструкции

Степень деструкции рассчитывается по следующей формуле

$$\alpha = \frac{D_0 - D_i}{D_0} * 100\%; \quad (3.1)$$

где:

α – степень деструкции, %;

D_0 – оптическая плотность исходного раствора;

D_i – оптическая плотность раствора, через определенный промежуток времени.

Таблица 3.1.

Степень деструкции никорандила в разных соотношениях концентрации растворов по времени

Время, мин	Концентрации, ммоль/л	Степень деструкции, %
15	$C_{\text{никор.}}=0,095; C_{\text{H}_2\text{O}_2}=0,049;$ $C_{\text{соль Мора}}=1,25$	39,98
	$C_{\text{никор.}}=0,095; C_{\text{H}_2\text{O}_2}=0,097;$ $C_{\text{соль Мора}}=2,5.$	39,62
	$C_{\text{никор.}}=0,095; C_{\text{H}_2\text{O}_2}=0,194;$ $C_{\text{соль Мора}}=5.$	39,57

Время, мин	Концентрации, ммоль/л	Степень деструкции, %
30	$C_{\text{никор.}}=0,095$; $C_{\text{H}_2\text{O}_2}=0,049$; $C_{\text{соль Мора}}=1,25$	40,21
	$C_{\text{никор.}}=0,095$; $C_{\text{H}_2\text{O}_2}=0,097$; $C_{\text{соль Мора}}=2,5$.	39,92
	$C_{\text{никор.}}=0,095$; $C_{\text{H}_2\text{O}_2}=0,194$; $C_{\text{соль Мора}}=5$.	40,37
60	$C_{\text{никор.}}=0,095$; $C_{\text{H}_2\text{O}_2}=0,049$; $C_{\text{соль Мора}}=1,25$	39,55
	$C_{\text{никор.}}=0,095$; $C_{\text{H}_2\text{O}_2}=0,097$; $C_{\text{соль Мора}}=2,5$.	40,11
	$C_{\text{никор.}}=0,095$; $C_{\text{H}_2\text{O}_2}=0,194$; $C_{\text{соль Мора}}=5$.	39,92

Проанализировав таблицу 3.1 можно сказать, что содержание активного вещества в препарате под действием реактива Фентона не зависит от соотношения концентраций и времени действия реактива. Уменьшив содержание активного вещества реактивом Фентона в первые 15 минут, максимальная оптическая плотность сохранилась на протяжении 60 минут.

3.3 Фотодеструкция активных веществ

В результате деструкции с помощью реактива Фентона таблетки кординик показали низкую степень деструкции, а аксамон и капсулы габапентин вовсе не подверглись разложению, то решили попробовать разложить активные вещества этих препаратов ультрафиолетом в фотолизной камере.

Подвергнув фотолизу, раствор аксамона, получили УФ спектры, рис. 3.10 -3.11.

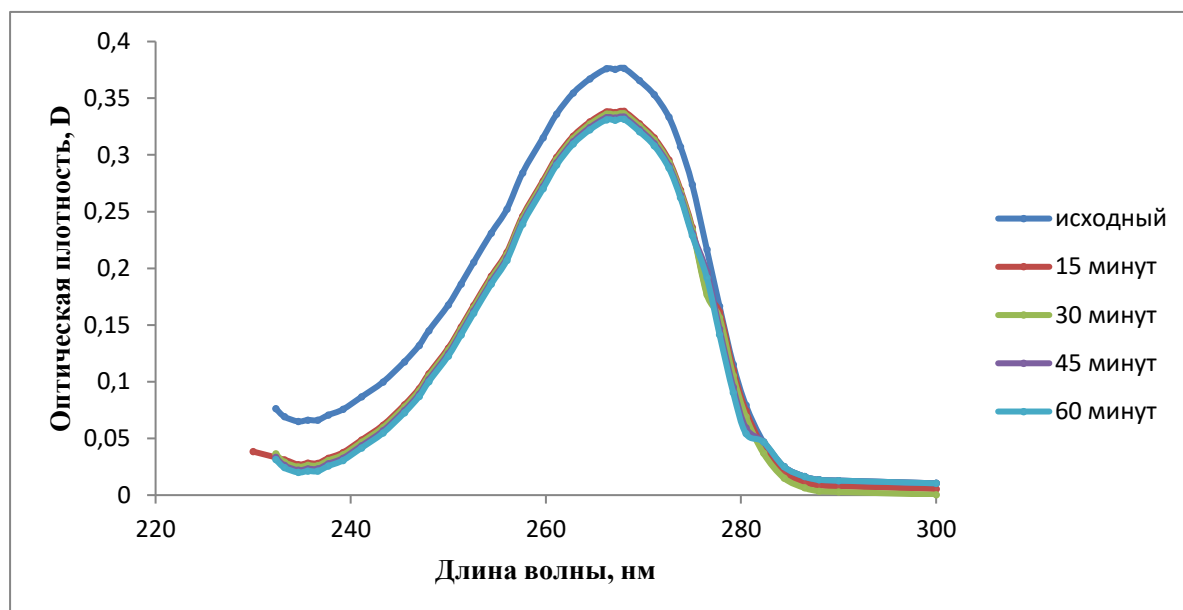


Рис. 3.10. УФ спектры ипидакрина в процессе фотолиза (исходный раствор)

На рис.3.10 видно, что содержание ипидакрина в препарате уменьшилось, но незначительно. С течением времени деструкция не продолжалась.

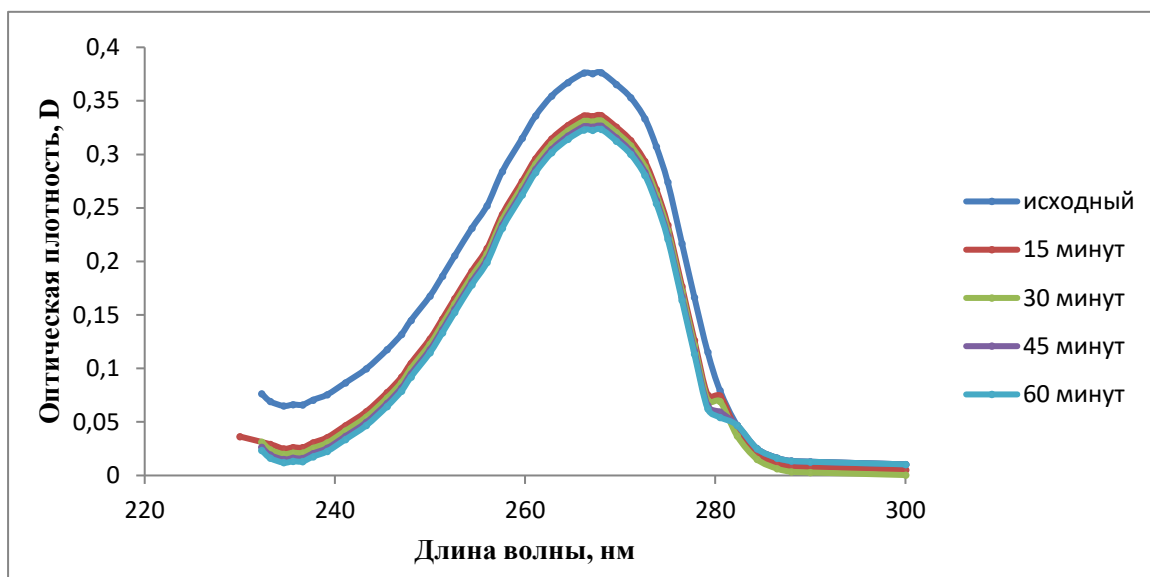


Рис. 3.11. УФ спектры ипидакрина в процессе фотолиза в присутствии H_2O_2

(Сникор.=0,095 ммоль/л; $С_{H_2O_2}$ =0,097 моль/л)

На рис. 3.11 представлен УФ спектр поглощения раствора 1, приготовленный по методике 2.4, прошедший фотолиз в течение 60 мину. В первые 15 минут, как и в опыте с исходным раствором, максимальная оптическая плотность уменьшилась и на продолжении 60 минут изменилась незначительно.

По данным УФ спектрам, представленных на рис. 3.10 – 3.11, можно сделать вывод, что ипидакрин не подвергается фотодеструкции.

Проведя фотокаталитическую реакцию для никорандила, получили следующие УФ спектры.

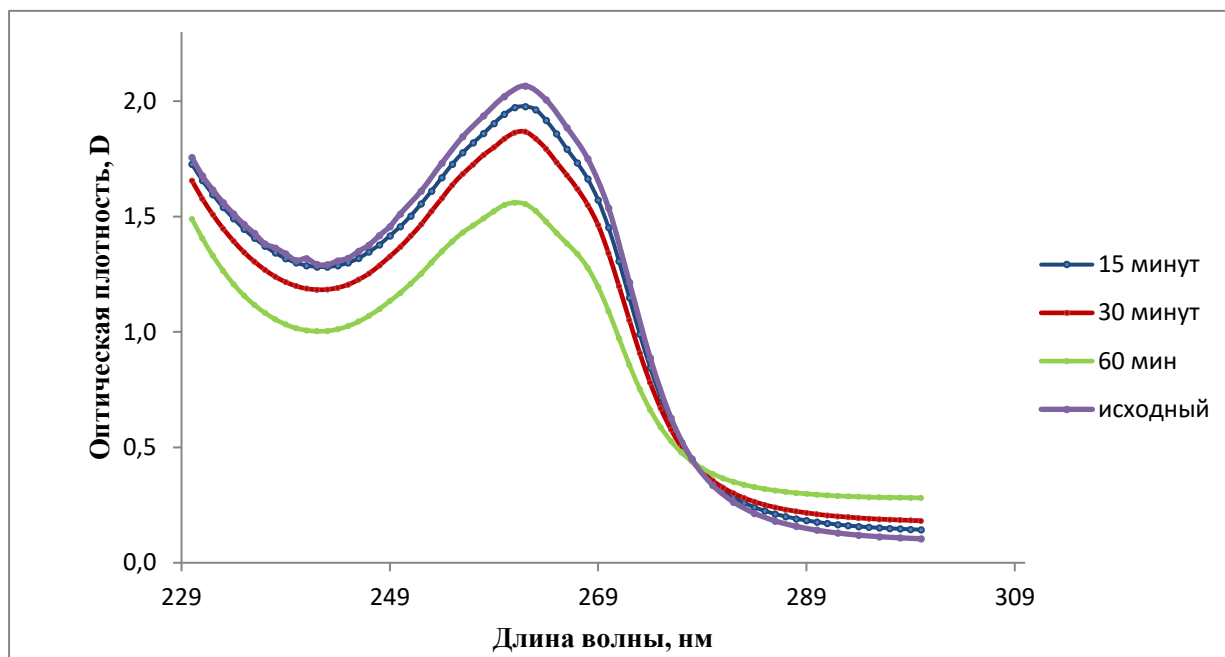


Рис. 3.12. УФ спектры никорандила в процессе фотолиза (исходный раствор)

На рис. 3.12 наблюдается снижение активного вещества, под действием фотокаталитической реакции, в препарате в течение всего времени деструкции.

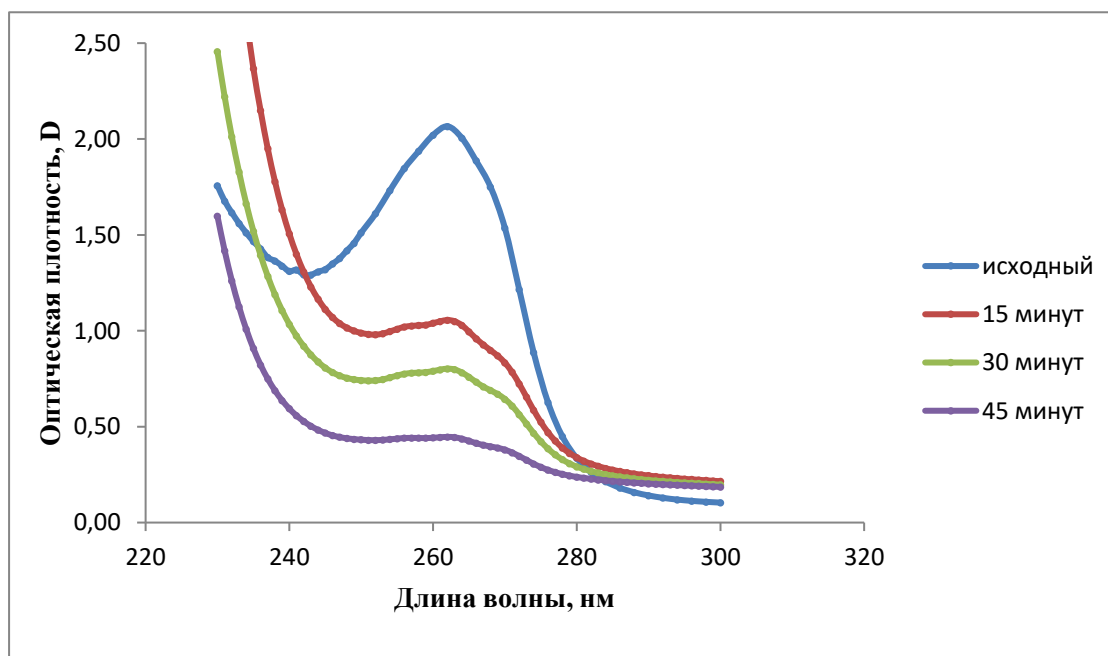


Рис. 3.13. УФ спектры никорандила в процессе фотолиза в присутствии H_2O_2 ($C_{\text{никор.}}=0,095$ ммоль/л; $C_{H_2O_2}=0,049$ моль/л)

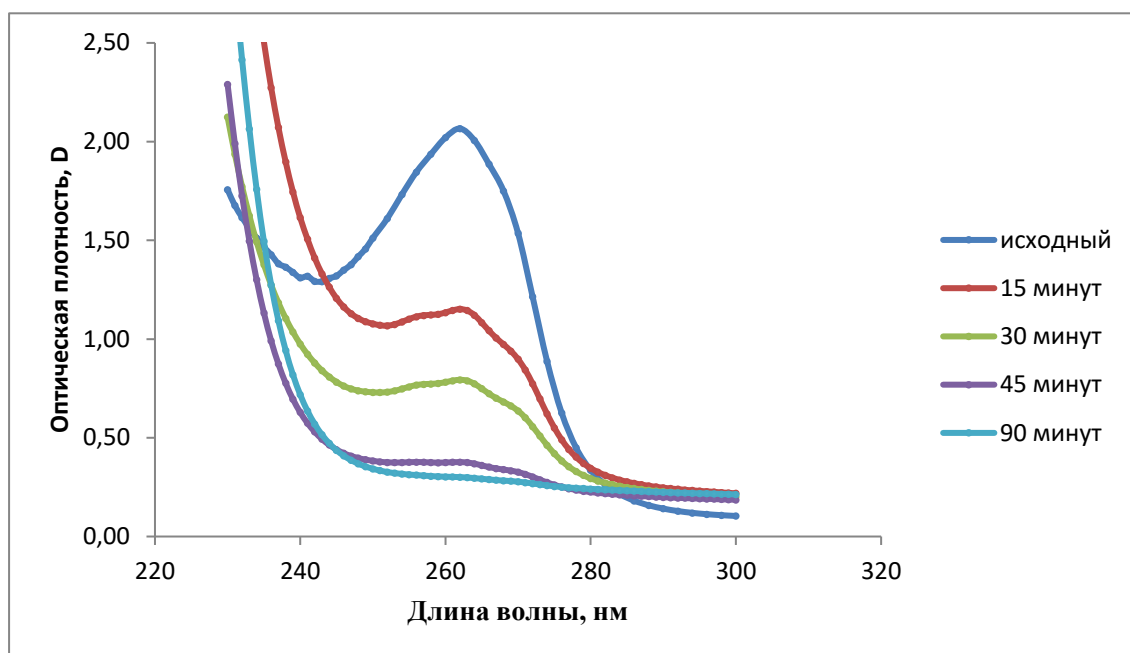


Рис. 3.14. УФ спектры никорандила в процессе фотолиза в присутствии



($C_{\text{никор.}} = 0,095$ ммоль/л; $C_{H_2O_2} = 0,097$ моль/л)

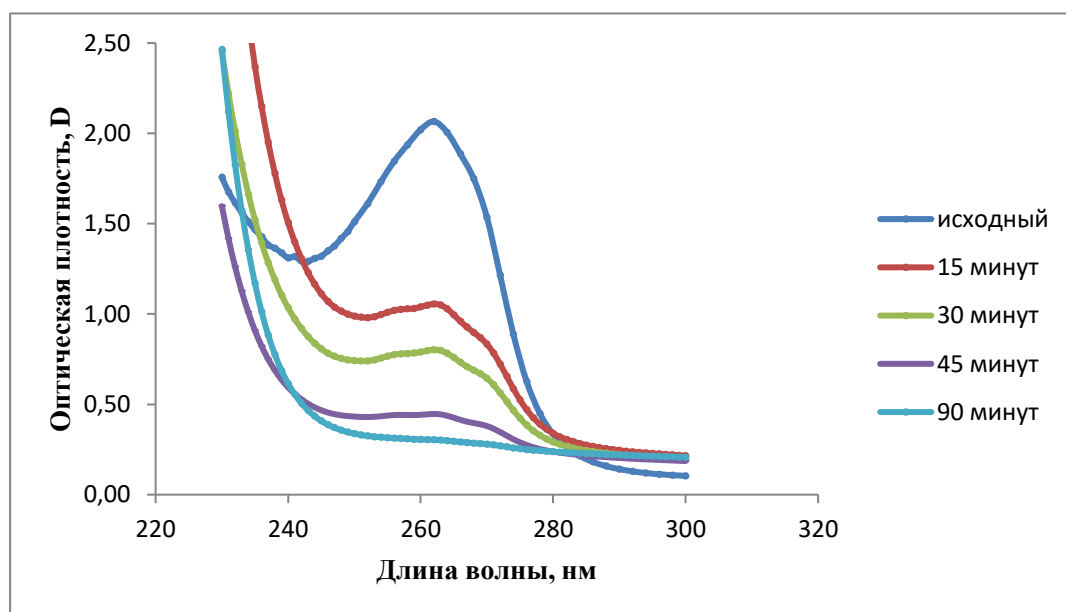


Рис. 3.15. УФ спектры никорандила в процессе фотолиза в присутствии



($C_{\text{никор.}} = 0,095$ ммоль/л; $C_{H_2O_2} = 0,146$ моль/л)

На графиках, представленных на рис. 3.13-3.15, никорандил, под действием фотокаталитической реакции в присутствии пероксида водорода, показал значительное резкое уменьшение содержания активного вещества в препарате в течение отведенного времени.

Следующим этапом рассчитаем степень деструкции и квантовый выход для каждого препарата по крайнему времени реакции.

Таблица 3.2.

Степень фотодеструкции действующих веществ после 30 минут начала реакции.

Название препарата	Степень деструкции, %
Аксамон	11,96
Кординик	39,55

Таблица 3.3.

Степень фотодеструкции действующих веществ в водном растворе в присутствии пероксида водорода через 30 минут

Название препарата	Степень деструкции, %
Аксамон($C_{\text{никор.}}=0,095$ ммоль/л; $C_{\text{H}_2\text{O}_2}=0,097$ моль/л)	11,96
Кординик($C_{\text{никор.}}=0,095$ ммоль/л; $C_{\text{H}_2\text{O}_2}=0,049$ моль/л)	54,53
Кординик ($C_{\text{никор.}}=0,095$ ммоль/л; $C_{\text{H}_2\text{O}_2}=0,097$ моль/л)	61,59
Кординик($C_{\text{никор.}}=0,095$ ммоль/л; $C_{\text{H}_2\text{O}_2}=0,146$ моль/л)	61,16

По рассчитанным данным из таблиц 3.2 и 3.3 можно сделать заключение, что фотокаталитическая реакция дает лучший результат с

раствором пероксида водорода. Данный раствор позволяет сильнее разложить активное вещество в препаратах. Самой оптимальной концентрацией пероксида водорода, повышающая степень деструкции, равна 0,097 моль/л. К 90 минутам степень деструкции достигает 85%.

Для построения кинетической кривой $C = f(t)$, необходимо рассчитать C по формуле:

$$C = \frac{D_i}{\varepsilon} \quad (3.2)$$

где:

D_i - оптическая плотность, меняющаяся во времени;

ε - коэффициент экстинкции (5,5261 л/ммоль*см⁻¹).

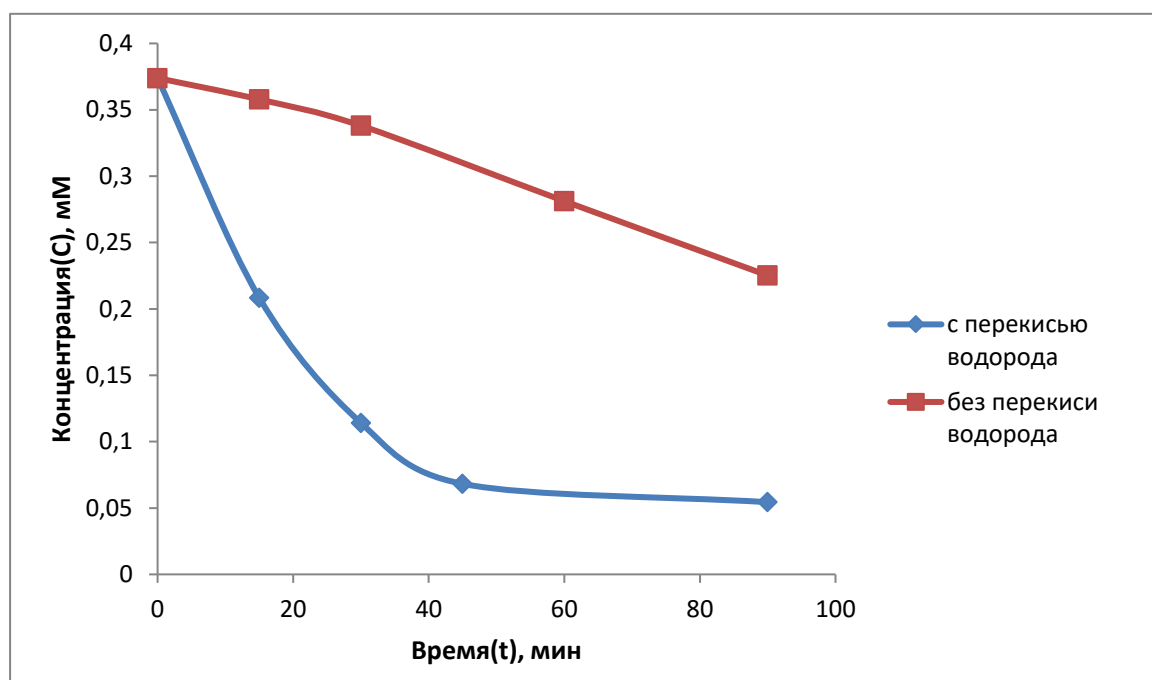


Рис. 3.16. Кинетические кривые деструкции никорандила в процессе фотолиза в отсутствие и в присутствии пероксида водорода ($C_{H_2O_2} = 0,097$ М)

По кинетическим кривым, представленных на рис. 3.15-3.16, посчитаем скорость реакции v по формуле:

$$v = \frac{C_0 - C_{30}}{\Delta t}, \quad (3.3)$$

где:

C_0 - начальная концентрация (мМ);

C_{30} - концентрация, через 30 минут после фотолиза (мМ);

Δt - время, прошедшее от начала реакции (мин.).

Подставив полученные данные, вычислили, что скорость фотокаталитической реакции никорандила равна 0,0012 ммоль/мин, а скорость фотокаталитической реакции никорандила в присутствии пероксида водорода равна 0,0077 ммоль/мин. Таким образом, скорость фотокатализа в присутствии окислителя выше почти в 6 раз, что позволяет быстрее разложить активное вещество.

Одним из важных характеристик фотохимических реакций является квантовый выход. Значения квантового выхода для кординика с $C(H_2O_2)=0,097$ М равен 2,98 моль/эйнштейн.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Окислительная деструкция под действием реактива Фентона оказалась недостаточно эффективной для инактивации изучаемых препаратов: ипидакрил практически не подвергался деструкции, никорандил разлагался менее, чем на 50%.

Ипидакрин устойчив по отношению к фотодеструкции. Никорандил подвергается фотодеструкции.

Введение в раствор пероксида водорода практически не влияет на фотодеструкцию ипидакрина, а скорость деструкции никорандила увеличивается в 6 раз.

Рассчитан квантовый выход фотолиза никорандила, равный 2,98 моль/эйнштейн. Такое значение характерно для протекания цепных реакций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stahl-Timmins W, White M, Depledge M, Fleming L, Redshaw C.// The pharma transport town: understanding the routes to sustainable pharmaceutical use. *Science*. 2013. V. 339(6119). P.15–545.
2. European Environment Agency.// *Pharmaceuticals in the environment: results of an EEA Workshop*. Copenhagen: EEA; 2010 (EEA Technical Report No 1/2010).
3. aus der Beek T, Weber F-A, Bergmann A, Hickmann S, Ebert I, Hein A et al. //Pharmaceuticals in the environment – global occurrences and perspectives. *Environ Toxicol Chem*. 2016. V. 35(4). P.35–823.
4. Scheytt TJ, Mersmann P, Heberer T. Mobility of pharmaceuticals carbamazepine, diclofenac, ibuprofen, and propyphenazone in miscible-displacement experiments. // *J Contam Hydrol*. 2006. V. 83. P.53–69.
5. Европейский региональный комитет ВОЗ, Резолюция EUR/RC61/14: Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам. Копенгаген: Европейский региональный комитет; 2011 [*Электронный ресурс*]// Европейское региональное бюро. URL:http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/147737/wd14R_AntibioticResistance_111383_1ko.pdf?ua=1 (дата обращения: 04.02.19).
6. Производство лекарств в России [*Электронный ресурс*]// ИзвестияIZ. URL:<https://iz.ru/711336/elina-khetagurova/proizvodstvo-lekarstv-v-rossii-vygoslo-na-12> (дата обращения 15.02.19)
7. Багирова В.Л. Управление и экономика фармации. М.: Медицина, 2004. 719 с.
8. Мельников М.Я., Иванов В.Л. Экспериментальные методы химической кинетики. М.: Издательство Московского университета, 2004. 125 с.

9. Лин А.А., Соколова С.В. Фармацевтический рынок: фундаментальные особенности (Статья 1, часть 1) // Проблемы современной экономики. 2012. №3 (43). С.372–376.
10. Лоскутова Е.Е. Управление и экономика фармации. М.: Издательский центр «Академия», 2008. 432 с.
11. Правила уничтожения и утилизации лекарственных средств с истекшим сроком годности [*Электронный ресурс*] // Все об отдыхе.
URL: <https://stop-othod.ru/recycling/utilizatsiya-lekarstvennyh-sredstv.html> (дата обращения 05.03.19)
12. Фармацевтическое загрязнение [*Электронный ресурс*] // Лекции.
URL: <https://lektsii.org/16-22289.html> (дата обращения 10.03.19)
13. Панов В.П , Нифонтов Ю.А , Панин А.В. Теоретические основы защиты окружающей среды. М.: Издательский центр «Академия», 2008. 320 с.
14. Мельников М.Я., Иванов В.Л. Экспериментальные методы химической кинетики. М.: Издательство Московского университета, 2004. 125 с.
15. Турро Н. Молекулярная фотохимия. М.: Мир, 1967. 328 с
16. Барлтроп Дж., Койл Дж. Возбужденные состояния в органической химии. М.: Мир, 1978. 448 с.
17. Фотоперенос протонов [*Электронный ресурс*]// Сайт о химии.
URL: <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/2/4892.html> (дата обращения 27.03.19)
18. Беккера Г.О. Введение в фотохимию органических соединений. Л.: Химия, 1976. 384 с.
19. Эмануэль Н.М. Экспериментальные методы химической кинетики. М.: Издательство Московского университета, 1985. 384 с
20. Левченко С.И. Физическая и коллоидная химия, Конспект лекций для студентов биофака ЮФУ (РГУ). М.: Российский государственный университет нефти и газа, 2006. 156 с.

21. Основные типы фотохимической реакции [*Электронный ресурс*]// Лекция. URL: <http://lections.tk/articles/r7tPBnRbb6k> (дата обращения 02.04.19).
22. Глинка Н. А. Общая химия. Ленинград: Химия, 1988, 687 с.
23. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств. Том 2. Харьков: НФАУ, МТК-Книга, 2002. 560 с.
24. Желовицкая А.В., Дресвянников А.Ф., Чудакова О.Г. Применение перспективных окислительных процессов для очистки вод, содержащих фармацевтические препараты // Вестник технологического университета. 2015. Т.18. №20. С.73–79.
25. Технология озонирования воды [*Электронный ресурс*]// Озон-монтаж. URL: <https://ozon-voda.ru/tekhnologija-ozonirovanija-vody> (дата обращения 14.04.19).
26. Драгинский В.Л., Алексеева Л.П. Методические рекомендации по применению озонирования и сорбционных методов в технологии очистки воды от загрязнения природных и антропогенного происхождения. М.: Би, 1995. 470 с.
27. Обратный осмос. Теория и практика. Применения [*Электронный ресурс*]// Мировые водные. URL: <http://wwtec.ru/index.php?id=583> (дата обращения 21.04.19)
28. Алехина Т.В., Лебедева О.Е., Соловьева А.А. Фотодеструкция некоторых фармацевтических препаратов: Выпускная квалификационная работа студентки – Белгород, 2018. 45 с.
29. Немченко (Устинова) М.Н., Лебедева О.Е. Окислительная деструкция лекарственных веществ // Вода: химия и экология. 2011. № 6. С. 32–33.
30. Инструкция по применению т. Аксамон[®] 20 мг.
31. Инструкция по применению к. Габапентин 300 мг.
32. Инструкция по применению т. Кординик[®] 20мг.

33. Государственная фармакопея XIII издание. Москва: ФЭМБ, 2015. т. II ОФС.1.4.0015.15 «Таблетки». 696 с.
34. Государственная фармакопея XIII издание, Москва: ФЭМБ, 2015. т. II ОФС. 1.2.2.0001.15 Общие реакции на подлинность «Хлориды», 696 с.
35. Государственная фармакопея XIII издание. Москва: ФЭМБ, 2015. т. II ОФС. 1.2.2.0001.15 Общие реакции на подлинность «Аминогруппа», 696 с.
36. Государственная фармакопея XIII издание, Москва: ФЭМБ, 2015. т. II ОФС.1.4.1.0005.15 «Капсулы». 696 с.
37. Государственная фармакопея XIII издание, Москва: ФЭМБ, 2015. т. II ОФС. 1.2.2.0001.15 Общие реакции на подлинность «Ацетогруппа». 696 с.
38. Государственная фармакопея СССР. Вып.2. М.: «Медицина», 1990. 154 с.



Рис. 1 Хроматограмма водного раствора габалентина