

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАЦЕТАМОЛА И САЛИЦИЛАТА НАТРИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТСХ, ФОТОМЕТРИИ И ЦИФРОВОЙ ЦВЕТОМЕТРИИ

Л. В. Рудакова¹, О. Б. Рудаков²

¹Воронежская государственная медицинская академия, г. Воронеж

²Воронежский государственный архитектурно-строительный университет

Поступила в редакцию 21.01.2015 г.

Аннотация. Предложены методики количественного определения парацетамола и салицилата натрия в водных растворах способом, сочетающим ТСХ и цифровую цветометрию. Характеристики гибридного способа сопоставлены с возможностями фотометрического анализа. Для повышения надежности цветометрического определения предложено проводить от двух до трех цветообразующих реакций и в качестве аналитического сигнала использовать цветометрические характеристики электронного изображения анализируемого образца (координаты цвета в системе RGB).

Ключевые слова: парацетамол, салицилат натрия, ТСХ, цифровая цветометрия, фотометрия.

Abstract. The methods for the quantitative determination of paracetamol and sodium salicylate in the aqueous solution combining a TLC and digital colorimetry are offered. Characteristics of this method are compared with the capabilities of photometric analysis. The implementation of two or three color-reactions is suggested to improve the reliability of colorimetric determination. The colorimetric characteristics (RGB color coordinates) of the electronic image of the test sample are used as the analytical signal.

Key words: paracetamol, sodium salicylate, TLC, photometry, digital image-based colorimetry.

Наряду с традиционными фотометрическими методами анализа все более широкое применение в контроле качества пищевой, фармацевтической, технической продукции, обладающей определенной цветностью или меняющей цвет в зависимости от качества или сроков хранения, находит цветометрический метод. Цифровым анализатором цвета может являться любое устройство, позволяющее регистрировать изображение и сохранять его в цифровом формате (цифровой фотоаппарат, сканер, видео- или web-камера) [1-16]. Аналитическим сигналом, связанным с концентрацией определяемого компонента, в цветометрическом методе служат цветометрические характеристики анализируемого образца (координаты цвета в различных системах, светлота, насыщенность цвета, цветовой тон и др.). В отличие от визуального колориметрического анализа, цифровой анализ цве-

та может обеспечивать получение объективных и более точных количественных результатов.

Из различных цветовых моделей для компьютерной обработки электронного изображения чаще всего в цветометрии применяют трехкомпонентную модель *RGB*, в которой каждая точка цветового пространства определяется набором 3-х координат – численно выраженных в диапазоне от 0 до 255 значений интенсивности красной, зеленой и голубой составляющих цвета.

Цель данной работы - показать возможность количественного определения содержания лекарственного вещества по результатам цветометрического анализа растворов, или пятен на тонком слое сорбента, полученных в результате параллельного проведения нескольких цветообразующих реакций. В качестве аналитов взяли вещества фенольного типа – парацетамол и салицилат натрия. В качестве интегрального аналитического сигнала использовали геометрические параметры

диаграмм, построенных в полярных координатах, на осях которых откладывали значения интенсивности 2-3 цветовых компонент (в рамках цветовой модели *RGB*) для окрашенных растворов.

МЕТОДИКИ ЭКСПЕРИМЕНТА

Для цветометрического определения лекарственных веществ, относящихся к соединениям фенольного типа, регистрировали цифровым фотоаппаратом окрашенные продукты их взаимодействия со специфическими реагентами: хлоридом железа(III) и с диазотированным *пара*-нитроанилином. Для регистрации видеосигнала использовали цифровую фотокамеру Nikon D3000, установленную в специальном боксе, позволяющем стандартизировать условия освещения [18]. В бокс помещали кювету, заполненную исследуемым раствором, и регистрировали изображение. С целью уменьшения нежелательных засветок внутренняя поверхность бокса имела матовую черную окраску. Для освещения бокса использовали 2 галогеновые лампы общей мощностью 80 Вт. Условия съемки: формат сохранения графической информации – JPEG, размер изображения – 1 мегапиксель, вспышка – отключена, светочувствительность – 100 ISO или «Авто», параметры баланса белого – «Лампа накаливания».

Для полученных изображений оценивали интенсивность цветовых *RGB* компонент. В качестве интегрального показателя использовали геометрические параметры лепестковых диаграмм (ЛД), построенных в полярных координатах, на 6 осях которых откладывали значения интенсивности (F_i) каждой из 2-х или 3-х цветовых компонент для растворов ($R_1, G_1, B_1, R_2, G_2, B_2, R_3, G_3, B_3$) где индекс 1, 2 и 3 относятся соответственно к 1-ой, 2-ой и 3-ей цветной реакции. Теоретическое обоснование и методология подобного применения цифровых технологий в цветометрических измерениях представлены в работах [13, 14, 17, 18]. При компьютерной обработке цифрового изображения применили графический редактор Adobe Photoshop (версия CS3). ЛД строили в оболочке электронных таблиц Microsoft Excel или MathCAD, в которых реализованы алгоритмы расчета геометрических размеров ЛД [17].

В пробоподготовке для концентрирования и разделения аналитов при выполнении фотокolorиметрических, цветометрических и хроматографических методик химического анализа, в том числе при определении фенолов и их производных в различных матрицах широкое

применение получила жидкостно-жидкостная экстракция. В качестве экстрагентов для концентрирования фенолов из водных сред в последнее время всё чаще применяют гидрофильные растворители – ацетонитрил, изопропанол, диоксан, которые в присутствии высаливателя или при охлаждении образуют собственную фазу [19-24]. Нами предпочтение было отдано ацетонитрилу, так как водно-ацетонитрильные смеси обладают уникальным набором хроматографических и оптических свойств (низкая вязкость, прозрачность в УФ диапазоне и др.) [25].

Для извлечения парацетамола из суспензии «Парацетамол детский» был разработан усовершенствованный способ жидкостно-жидкостной экстракции (ЖЖЭ) из водного раствора ацетонитрилом, с последующей реэкстракцией путем высаливания. Наряду с парацетамолом препарат содержит *вспомогательные вещества*: метилпарагидроксибензоат, сорбитол, глицерин, камедь ксантановая, краситель азорубин (кислотный красный 2С), ароматизатор клубничный и сахарозу.

ЖЖЭ проводили следующим образом: 10 мл суспензии помещали в коническую плоскодонную колбу и приливали мерным цилиндром 10 мл ацетонитрила, встряхивали на вибросмесителе в течение 15 мин, после чего пипеткой отбирали 10 мл полученного водно-ацетонитрильного экстракта и помещали его в мерный цилиндр, вместимостью 50 мл. Для реэкстракции парацетамола к аликвоте добавляли мерным цилиндром 10 мл дистиллированной воды, раствор подщелачивали водным раствором NH_3 (1,6 моль/л) до pH ~ 9 и добавляли ~ 3 г $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Полученную экстракционную смесь встряхивали на вибросмесителе в течение 15 мин. После введения высаливателя краситель, используемый в суспензии, переходит полностью в органическую фазу, окрашивая ее в розовый цвет (сама суспензия имеет малиновую окраску), а водная фаза становится бесцветной, что позволяет выполнять фотометрические измерения. Для предложенной методики ЖЖЭ коэффициент распределения парацетамола $D=42$, а степень его извлечения $R = 96\%$.

Для выполнения экстракционно-хроматографического анализа парацетамола с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ применили условия, которые хорошо сочетаются с усовершенствованными условиями пробоподготовки: в качестве неподвижной фазы использовали Zorbax SB CN (150×4.6 мм, размер частиц 3.5 мкм), в качестве элюента смесь ацетонитрила и 0.02M

раствора K_2HPO_4 (1:9), pH 5.7, температура 25 °С, скорость потока элюента 1 мл/мин, детектирование на длине волны 246 нм. Время удерживания парацетамола 4.2 мин (рис. 1).

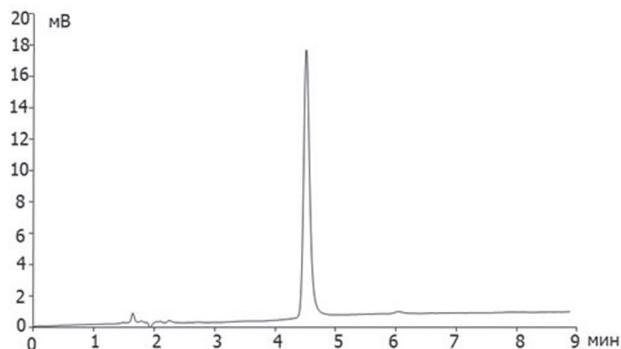


Рис. 1. Хроматограмма субстанции парацетамола.

Для идентификации и количественного определения парацетамола методом ТСХ использовали 2 хроматографические системы, в которых наблюдается удовлетворительное разделение парацетамола с его полупродуктом – *пара*-аминофенолом (табл. 1).

Таблица 1.

Характеристики удерживания парацетамола и *n*-аминофенола в различных условиях на пластинках Sorbfil

Вещество	Элюент	Rf
парацетамол	Хлороформ-этилацетат – уксусная кислота (50:50:1)	0.32
<i>n</i> -аминофенол	Хлороформ-этилацетат – уксусная кислота (50:50:1)	0.60
парацетамол	Хлороформ-этилацетат (9:1)	0.06
<i>n</i> -аминофенол	Хлороформ-этилацетат (9:1)	0.17

Определение парацетамола проводили на пластине для ТСХ марки Sorbfil, размером 12,5×7 см, сорбент – силикагель с зернением 5-12 мкм. Расстояние, пройденное элюентом от линии старта до линии финиша, – 10 см. На стартовую линию пластинки с помощью микрошприца наносили 10 мкл раствора парацетамола и *пара*-аминофенола. После чего помещали пластинку в хроматографическую камеру, в которую предварительно налили 30 мл подвижной фазы, чтобы пятна были выше уровня элюента. Пластинку выдерживали до тех пор, пока фронт растворителя поднимается до ли-

нии финиша. Затем пластинку вынимали из камеры, высушивали на воздухе до полного удаления подвижной фазы. В качестве проявителя для определения парацетамола применили 2 проявляющих реакции: 1) пластинку помещали в пары йода на 10 минут, после чего проявлялись желтые пятна; 2) пластинку опрыскивали с помощью стеклянного пульверизатора смесью хлорид железа (III) – феррицианид, парацетамол давал синие пятно [26, 27]. Реакция азосочетания на тонкослойной пластинке не давала стабильного окрашивания.

Идентификацию хроматографических зон осуществляли по относительной скорости перемещения вещества на пластине (R_f) и по геометрическим параметрам ЛД, полученным по цветометрическим измерениям хроматографических пятен, цифровые изображения которых регистрировали сканерметрически на планшетном сканере HP ScanJet 3500. Электронные изображения обрабатывали также с помощью графического редактора Adobe Photoshop (версия CS3) по методике [18]. Регистрацию цветности пятен проводили сразу после проявления хроматографических зон на пластине.

При проведении фотоколориметрического и цветометрического анализа экстракта из суспензии «Парацетамол детский» отбирали 5 мл водной фазы, к которой добавляли 1 мл хромогенного реагента, в качестве которого использовали реакцию азосочетания фенолов с хромогенным агентом [18]. Фотоколориметрическое определение парацетамола проводили при 380 нм по методике, предложенной для контроля фенолов в работе [21].

Для проведения цветометрического определения салициата натрия готовили раствор из субстанции салицилата натрия. Окрашенные продукты получали путем проведения реакции только с FeCl_3 . Состав и окраска получаемого комплекса зависят от кислотности среды: в диапазоне pH от 2 до 8 цвет меняется от фиолетового к красному и желтому. Для цветометрических измерений использовали три системы: раствор фиолетового цвета (pH=3), красного цвета (pH=4) и желтого цвета (pH=4.5). Для построения градуировочных зависимостей готовили стандартные растворы путём последовательных разбавлений с концентрацией действующего вещества в диапазоне от 0.03 до 0.48 г/л.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На рис. 2 и в табл. 2 представлены градуировочные зависимости оптической плотности A от концентрации парацетамола (по результатам про-

ведения двух цветных реакций), которые характеризуют аналитические возможности фотоколориметрического способа определения парацетамола в водных растворах.

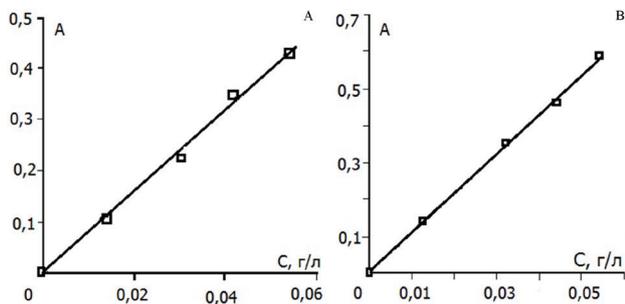


Рис. 2. Градуировочные зависимости оптической плотности от концентрации парацетамола, после проведения хромогенных реакций: а) с диазотированным 4-нитроанилином, б) FeCl_3

Таблица 2.

Градуировочные уравнения оптической плотности A от концентрации парацетамола в диапазоне $C=0-0.055$ г/л ($n=5, \alpha=0.05$)

Хромогенный реагент	Уравнение	R
Диазотированный пара-нитроанилин	$A=(7.95\pm 0.11)C-(0.003\pm 0.004)$	0.997
FeCl_3	$A=(10.71\pm 0.20)C-(0.0012\pm 0.0077)$	0.998

На рис. 3 изображены, как пример, ЛД для трех растворов парацетамола после проведения 2-х цветных реакций. Анализ цветометрических данных показал, что площади (S) и периметры (P) ЛД находятся в линейной зависимости от концентрации (C), причем зависимости имеют степень аппроксимации, достаточную для линейной градуировки (табл.3).

Интересную возможность для цветометрических измерений предоставляют хромогенные реакции, в которых цветность растворов зависит от pH среды. В этом случае экспериментально проще реализовать не две, а несколько цветных реакций и соответственно увеличить количество интегрируемых аналитических сигналов. Нами получены для растворов салицилата натрия ЛД с 9-ю осями в полярных координатах, отражающих значения F_i цветовых координат в модели RGB в последовательности $R_3, G_3, B_3, R_4, G_4, B_4, R_{4.5}, G_{4.5}, B_{4.5}$, где индексы 3, 4 и 4.5 относятся соответственно к

растворам с pH 3, 4 и 4.5 (рис. 4). Максимальный диаметр диаграмм соответствует минимальной концентрации вещества, так как более темные и интенсивно окрашенные растворы характеризуются меньшими значениями RGB параметров.

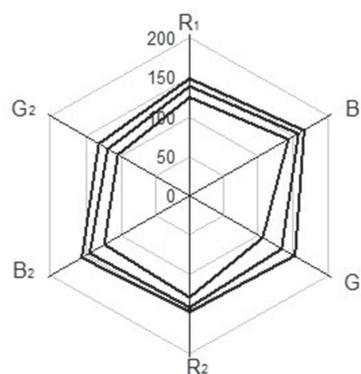


Рис. 3. ЛД, полученные с применением цифрового фотоаппарата, для растворов парацетамола после параллельного проведения двух хромогенных реакций 1 ($R_1G_1B_1$) и 2 ($R_2G_2B_2$) для $C=0.033-0.055$ г/л

Таблица 3.

Аналитические зависимости геометрических размеров ЛД от концентрации ($n=5, \alpha=0.05$), полученные для растворов парацетамола цветометрическим способом, $C=0.033-0.055$ г/л

Параметр ЛД	Уравнение	R
Площадь	$S=(-872680\pm 11760)C+(84460\pm 520)$	0.992
Периметр	$P=(-7530\pm 80)C+(1150\pm 10)$	0.989

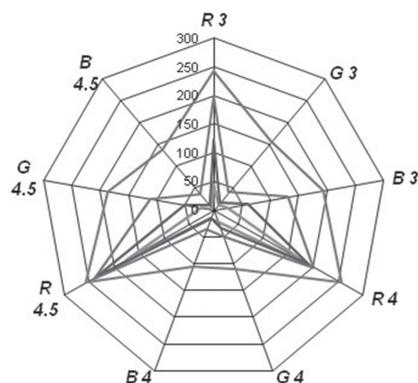


Рис. 4. ЛД цветности для растворов салицилата натрия после проведения реакции с FeCl_3 для pH=3; pH=4 и pH=4.5 ($C = 0.176, 0.528, 0.352, 0.704$ г/л).

Таблица 4.

Аналитические зависимости геометрических размеров ЛД от концентрации ($n=5$, $\alpha=0.05$), полученные для растворов салицилата натрия цветометрическим способом, $C = 0.176 - 0.704$ г/л.

Параметр ЛД	Уравнение	R^2
Площадь	$\ln S = -5.2699C + 12.415$	0.999
Периметр	$P = -1002.3C + 1511.5$	0.973

Аналитические зависимости площадей и периметров полученных ЛД приведены в табл. 4, они, как видим, отличаются высокой степенью аппроксимации. Единственная, выявленная отличительная особенность полученных градуировок – для площади ЛД характерна полулогарифмическая анаморфоза.

Проведенные параллельно для тех же окрашенных растворов фотоколориметрические измерения показали, при сравнимой точности получаемых результатов цифровая цветометрия позволяет работать в более широком диапазоне концентраций. Для фотометрирования растворов с концентраций, большей 0.5 г/л, требуется их предварительное разбавление.

В ТСХ широко применяют для проявления хроматографических пятен хромогенные реакции [26]. Цифровые цветометрические измерения этих пятен позволяют получить дополнительную аналитическую информацию, а значит увеличить надежность качественного и количественного анализа методом ТСХ [28]. Наши исследования по сочетанию метода ТСХ и цветометрии на примере анализа парацетамола в суспензии «Парацетамол детский» подтвердили эффективность такого сочетания. Правда, следует отметить, что для проведения цветометрии в тонком слое сорбента не

все цветные реакции, реализующиеся в растворе, подходят (см. методики эксперимента).

Таким образом, изучение концентрационных зависимостей от интенсивности компонент цветности, выраженный в виде интегрального показателя – площади или периметра ЛД, показывает, что этот показатель применим для количественных определений рассмотренных аналитов с применением цифровой цветометрии, в том числе при сочетании этого способа с ТСХ.

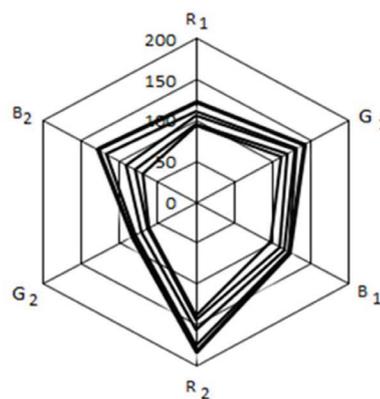


Рис. 5. Зависимость профиля ЛД от концентрации парацетамола в диапазоне $C=0.05-0.25$ г/л. Цветометрические измерения на тонком слое сорбента.

В табл. 6 приведен сравнительный анализ использованных в данной работе экстракционно-инструментальных способов определения двух лекарственных веществ фенольного типа, который показывает, что для малобюджетных лабораторий наряду с экстракционно-фотоколориметрическим

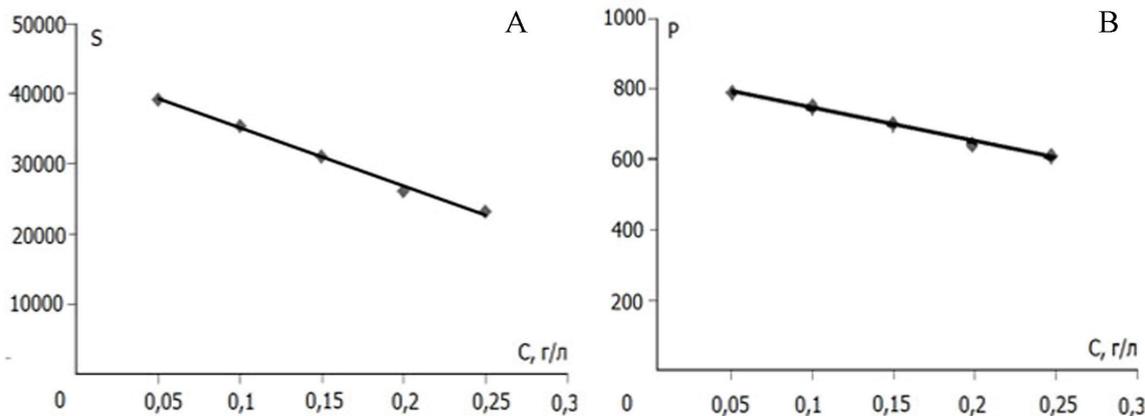


Рис. 6. Градуировочные зависимости: а) площади и б) периметра ЛД от концентрации парацетамола в растворе $C=0.05-0.25$ г/л.

Сравнительная характеристика используемых способов определения парацетамола в водных растворах

Способ	Число операций	Преимущества	Недостатки
Фотоколориметрический	6	Экспрессность анализа, небольшой расход реагентов, высокая чувствительность	Неселективность, высокая требовательность к точности воспроизведения условий фотометрической реакции
ВЭЖХ	7	Экспрессность анализа, высокая чувствительность и селективность, хорошая воспроизводимость параллельных определений	Дорогостоящее оборудование, необходимость высокой квалификации оператора, большой расход растворителей марки «осч»
ТСХ	9	Простая и недорогая аппаратура, низкий расход реагентов, умеренная селективность	Длительность анализа, невысокая точность в количественных определениях по площади пятен
Цветометрический	4	Недорогое оборудование, возможность анализа более концентрированных растворов, повышение информативности за счет увеличения количества регистрируемых аналитических сигналов	Необходимы цифровые устройства (фото- и видео аппаратура, сканеры), специальное программное обеспечение (ПО)
ТСХ с цветометрией	13	Простота приемов и оборудования, повышение информативности за счет увеличения количества регистрируемых аналитических сигналов, умеренная селективность	Необходимы цифровые устройства, проведение 2-х цветных реакций на 2-х пластинах для одного анализа. Увеличение числа операций. Наличие специального ПО

и тонкослойным хроматографическим способом контроля качества фармацевтической продукции, достаточно эффективными могут быть экстракционно-цветометрический способ и способ, сочетающий жидкостно-жидкостную экстракцию, ТСХ и цветометрию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kompany-Zareh M. Simple method for colorimetric spot-test quantitative analysis of Fe (III) using a computer controlled hand-scanner / M. Kompany-Zareh, M. Mansourian, F. Ravaee // *Analytica Chimica Acta*. — 2002. — V. 471. — P. 97-104.
2. Proposition of a simple method for chromium (VI) determination in soils from remote places applying digital images: A case study from Brazilian Antarctic Station / P.V. Oliveira [et al.] // *Microchemical Journal*. — 2012. — V. 109. — P. 165-169.
3. Speciation of iron (II), iron (III) and full-range pH monitoring using paptode: a simple colorimetric method as an appropriate alternative for optodes / A. Abbaspour [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. — 2006. — V. 113. — P. 857-865.
4. Webcam camera as a detector for a simple lab-on-chip time based approach / W. Wongwilai [et al.] // *Talanta*. — 2010. — V. 81. — P. 1137-1141.
5. Lapresta-Fernández A. Environmental monitoring using a conventional photographic digital camera for multianalyte disposable optical sensors / A. Lapresta-Fernández, L. F. Capitán-Vallvey // *Analytica chimica acta*. — 2011. — V. 706. — P. 328-337.
6. Lapresta-Fernández A. Multi-ion detection by one-shot optical sensors using a colour digital photographic camera / A. Lapresta-Fernández, L. F. Capitán-Vallvey // *Analyst*. — 2011. — 136. — P. 3917-3926.
7. Using the iPhone as a device for a rapid quantitative analysis of trinitrotoluene in soil / A. Choodum [et al.] // *Talanta*. — 2013. — V. 115. — P. 143-149.
8. Digital imaging as a detector for generic analytical measurements. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* / Liam Byrne [et al.] — 2000. — V. 19. — P. 517-522.
9. CCD camera full range pH sensor array. *Talanta* / A. Safavi [et al.] — 2007. — V. 71. — P. 498-501.
10. Use of the hue parameter of the hue, saturation, value color space as a quantitative analytical parameter for bitonal optical sensors / K. Cantrell [et al.] // *Analytical chemistry*. — 2009. — Vol. 82. — P. 531-542.
11. Levkowitz Haim. GLHS: a generalized lightness, hue, and saturation color model / H. Levkowitz, T. H. Gabor // *CVGIP: Graphical Models and Image Processing*. — 1993. — Vol. 55. — P. 271-285.
12. Holub O. Quantitative histogram analysis of images / O. Holub, T. F. Sérgio // *Computer physics communications*. — 2006. — Vol. 175. — P. 620-623.

13. Цветометрические методики определения цветного числа растительных масел / В.В. Хрипушин [и др.] // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. — 2008. — № 5. — С. 9-12.
14. Байдичева О.В. Применение цифровых технологий в цветных тестах биологически активных веществ / О.В. Байдичева, Л.В. Рудакова, О.Б. Рудаков // Бутлеровские сообщения. — 2008. — Т. 13, № 2. — С. 50-61.
15. Soldat D.J. Microscale Colorimetric Analysis Using a Desktop Scanner and Automated Digital Image Analysis / D.J. Soldat, Ph. Barak, B.J. Lepore // J. Chem. Educ. — 2009. — V. 86, № 5. — P. 617-620.
16. Visual and Colorimetric Lithium Ion Sensing Based on Digital Color Analysis / E. Hirayama [et al.] // Anal. Chem. — 2000. — V. 72, № 3. — P. 465-474.
17. Технохимический контроль жиров и жирозаменителей / О.Б. Рудаков [и др.] — С.-Пб.: Лань, 2011. — 576 с.
18. Усовершенствование способа определения фенолов по цветным реакциям с применением цифровых технологий / О.Б. Рудаков [и др.] // Аналитика и контроль. — 2012. — Т. 16, № 4. — С. 570-579.
19. Подолина Е. А. Современные способы концентрирования фенолов из объектов окружающей среды / Е.А. Подолина, О.Б. Рудаков // Бутлеровские сообщения. — 2009. — Т. 15, № 2. — С. 24-36.
20. Экстракционно-спектрофотометрический и экстракционно-хроматографический анализ фенолов в отделочных строительных материалах / О.Б. Рудаков [и др.] // Бутлеровские сообщения. — 2009. — Т. 18, № 8. — С. 55-62.
21. Контроль свободных фенолов в строительных полимерах / Е.А. Хорохордина [и др.] // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. — 2008. — №1. — С. 47-54.
22. Применение ацетонитрила для извлечения двухатомных фенолов из водно-солевых растворов и анализа методом ВЭЖХ / Е.А. Подолина [и др.] // Журнал аналитической химии. 2008. — Т. 63, № 5. — С. 514-518.
23. Низкотемпературная жидкостная экстракция как способ пробоподготовки фенолов для анализа методом обращённо-фазовой ВЭЖХ / Е.А. Подолина [и др.] // Журнал аналитической химии. — 2009. — Т. 65, № 2. — С. 117-119.
24. Хорохордина Е.А. Жидкостная экстракция смешанными растворителями. Применение в химическом анализе фенолов / Е.А. Хорохордина, Е.А. Подолина, О.Б. Рудаков. — Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2012. — 240 с.
25. Спутник хроматографиста. Методы жидкостной хроматографии / О.Б. Рудаков [и др.] . — Воронеж: Водолей, 2004. — 528 с.
26. Руководство по современной тонкослойной хроматографии / под ред. О.Г. Ларионова. — М.: Химия, 1994. — 311 с.
27. Шаршунова М. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии / М. Шаршунова, В. Шварц, Ч. Михалец. — М.: Мир, 1980. — Т.1. — 295 с.
28. Усовершенствование способа концентрирования фенолов холодной жидкостной экстракцией для анализа методом ТСХ и цифровой цветометрии / О.Б. Рудаков [и др.] // Научный вестник Воронежского государственного архитектурно-строительного университета. Серия: Физико-химические проблемы и высокие технологии строительного материаловедения. — 2014. — №8. — С. 106-113.

Рудакова Людмила Васильевна — д.х.н., зав. кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии Воронежской государственной медицинской академии, им. Н.Н. Бурденко, Воронеж; e-mail: pharmchem.vgma@mail.ru

Rudakova Lyudmila V. — Doctor of Chemistry, head of the chair of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology of Voronezh state medical academy, Voronezh; e-mail: pharmchem.vgma@mail.ru

Рудаков Олег Борисович — доктор химических наук, зав. кафедрой физики и химии Воронежского государственного архитектурно-строительного университета, Воронеж; e-mail: rudakov@vgasu.vrn.ru

Rudakov Oleg B. — Doctor of Chemistry, head of the chair of chemistry of Voronezh state university of architecture and civil engineering, Voronezh; e-mail: rudakov@vgasu.vrn.ru