



УДК 543.554: 543.062: 615.211

## Потенциометрическая мультисенсорная система для количественного определения новокаина гидрохлорида и лидокаина гидрохлорида при их совместном присутствии в водных растворах

Полуместная К.А., Янкина К.Ю., Путинцева С.А.,  
Паршина А.В., Бобрешова О.В.

*Воронежский государственный университет, Воронеж*

Поступила в редакцию 22.12.2011 г.

### Аннотация

Разработана потенциометрическая мультисенсорная система для количественного определения гидрохлоридов новокаина и лидокаина при их совместном присутствии в водных растворах. Массив сенсоров включает перекрестно чувствительные ПД-сенсоры, аналитическим сигналом которых является потенциал Доннана на границе ионообменный полимер / исследуемый раствор и хлоридсеребряный электрод сравнения. Для градуировки отдельных сенсоров и анализа суммарного отклика массива сенсоров использовали методы многомерного регрессионного анализа. Относительная ошибка определения гидрохлоридов новокаина и лидокаина при их совместном присутствии в исследуемых модельных растворах не превышала 10%.

**Ключевые слова:** потенциал Доннана, потенциометрический сенсор, мультисенсорная система, лекарственные вещества, перфторированные сульфокатионитовые полимеры, регрессионный анализ.

Examines potentiometric multisensory systems that consist of novel cross-sensitive PD-sensors. The analytical signal of PD-sensors is the Donnan potential at the ion-exchange polymer/electrolyte test solution interface. The analytical signal of PD-sensors is the Donnan potential is developed for joint determination of novocaine, lidokaine in aqueous solution. For organization PD-sensors perfluorinated sulphocation-exchange polymers (PSP) in  $H^+$ - and  $K^+$ -form were used. Calculated values of sensitivity factor ( $S > 25$  mV/pC) and nonselectivity factor ( $F > 0,5$ ) was high. Therefore PD-sensors can be used as cross-sensitive sensors for joint determination of systems NovHCl+LidHCl. For graduation of separate sensors and analysis of the total response of sensor array multivariate methods were used. The relative error of determination did not exceed 10 %.

**Keywords:** Donnan potential, potentiometric sensor, multisensory systems, medical substances, ion-exchange polymer, regression analyses.

### Введение

Новокаин (гидрохлорид *н*-диэтиламиноэтиловый эфир *para*-аминобензойной кислоты) и лидокаин (гидрохлорид *б*-диэтиламино-2,6-диметилацетанилида), относятся к группе местных анестетиков, при увеличении содержания которых в

крови могут развиваться системные и локальные токсические реакции [1, 2]. При этом для эффективного обезбоживания в медицинской практике применяют фармацевтические препараты, содержащие комплекс местноанестезирующих веществ [3].

Известные методы определения лекарственных веществ имеют ряд недостатков. Использование титриметрических методик ограничивается низкой точностью и плохой воспроизводимостью в многокомпонентных растворах [4]. Применение ВЭЖХ в условиях обращено-фазовой хроматографии для анализа лекарственных препаратов ограничено необходимостью предварительного выделения некоторых компонентов местноанестезирующих комплексов, которые снижают срок действия хроматографической колонки [5]. К тому же существуют ограничения при определении многокомпонентных лекарственных препаратов, содержащих компоненты в макро- и микроколичествах. Кроме того, использование методов ВЭЖХ сопряжено с высокими стоимостью оборудования, расходных материалов и квалификацией персонала.

Известны методики совместного спектрофотометрического определения новокаина и анестезина в фармацевтических препаратах, использование которых ограничено узким диапазоном определяемых концентраций от  $10^{-7}$  до  $10^{-5}$  М [6, 7].

Особый интерес для анализа водных растворов новокаина, лидокаина, являющихся органическими электролитами, представляет разработка электрохимических методов, в частности потенциометрических сенсоров. В качестве потенциометрических сенсоров используют ионоселективные электроды (ИСЭ). Для определения органических ионов используются ИСЭ с твердыми, жидкими и пластифицированными мембраны [8]. Авторами [9, 10] разработаны ИСЭ на основе ионных ассоциатов лекарственных веществ, селективные к катионам новокаина, лидокаина, димедрола и папаверина. Недостатками разработанных ИСЭ является малый срок эксплуатации, кроме того, время отклика сенсоров зависит от концентрации лекарственного вещества и увеличивается с разбавлением растворов. К тому же использование синтезированных из тетрафенилбората мембран не позволяет различать лекарственные вещества между собой.

В [11] обосновано, а в [12] практически реализовано использование потенциометрических сенсоров, аналитическим сигналом которых является потенциал Доннана на межфазной границе ионообменный полимер / исследуемый водный раствор (ПД-сенсоров), для количественного определения органических электролитов (аминокислот, витаминов, лекарственных веществ) в водных растворах с хлоридами калия и натрия. Принципиальными отличиями ПД-сенсоров от известных ИСЭ являются следующие положения. Во-первых, использование в качестве аналитического сигнала на межфазной границе ионообменный полимер / исследуемый водный раствор электролита потенциала Доннана, вместо мембранного потенциала, позволяет нивелировать влияние миграции и диффузии на аналитический сигнал и повысить, таким образом, точность, стабильность и чувствительность анализа [13, 14]. Во-вторых, зависимость потенциала Доннана от природы и концентрации органических и неорганических ионов в фазах раствора и ионообменника дает основания использовать новый тип сенсоров в качестве перекрестно чувствительных в сложных системах, т.е. чувствительных к нескольким компонентам раствора одновременно.

Настоящая работа посвящена разработке электрохимических потенциометрических мультисенсорных систем с перекрестно чувствительными ПД-сенсорами для количественного определения новокаина гидрохлорида, лидокаина гидрохлорида при их совместном присутствии.

## Эксперимент

### Объекты исследования

В качестве объектов исследования выбраны смешанные водные растворы лекарственных веществ (новокаина гидрохлорида  $\text{NovHCl}$ , лидокаина гидрохлорида  $\text{LidHCl}$ ). Концентрации компонентов в растворах варьировались от  $1,0 \cdot 10^{-4}$  до  $1,0 \text{ M}$ . Значения pH растворов  $\text{NovHCl} + \text{LidHCl}$  в области исследуемых концентраций составляли  $(4,46 \div 5,10) \pm 0,02$  соответственно. В работе использовали реактивы ч.д.а. Растворы готовили на дистиллированной воде с сопротивлением  $0,35 \text{ MOm} \cdot \text{cm}$ .

Для разработки ПД-сенсоров использовали перфторированные сульфокатионитовые полимерные (ПСП) мембраны МФ-4СК и трубки в калиевой и водородной формах с различными влагоемкостями (3%, 35%, 60%). Исходные образцы с обменной емкостью ( $1,02 \text{ ммоль/г}$ ) были получены методом полива из раствора в диметилформамиде. Обменная емкость и влагоемкость исследуемых полимеров определялись по известным методикам [15], [16].

### Оборудование и методика эксперимента

Все потенциометрические измерения выполняли с использованием жидкостного анализатора Эксперт-001-3 (0.1). Относительная погрешность прибора для измерения pH и ЭДС: 2,5% и 1,5% соответственно. В работе использовали стеклянные электроды ЭЛС-43-07 для контроля pH исследуемых растворов и хлоридсеребряные электроды ЭВС-1МЗ.1 в качестве электродов сравнения.

Схема мультисенсорной системы для количественного анализа смешанных водных растворов новокаина гидрохлорида, лидокаина гидрохлорида представлена на рис.1. Конструкция измерительного комплекса включает ПД-сенсоры ( $A_1$ ,  $A_2$ ) на основе ПСП в  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$  - формах, отклики которых измеряются относительно хлоридсеребряного электрода сравнения с помощью высокоомного электронного вольтметра. Значения откликов сенсоров фиксируются через 5-7 минут (время установления квазиравновесия [13]).

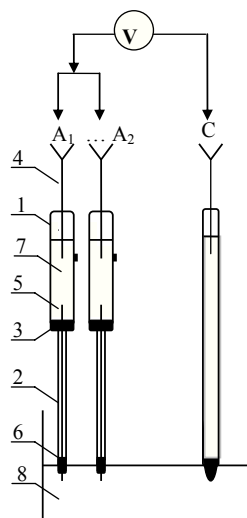
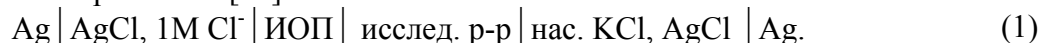


Рис. 1. Схема электрохимической ячейки для совместного определения новокаина гидрохлорида и лидокаина гидрохлорида в водных растворах:  
 $A_i$  – ПД-сенсоры, организованные на основе ПСП в соответствующих ионных формах ( $\text{K}^+ / \text{H}^+$ ); 1, 2 – пластиковые корпуса; 3, 6 – резиновые пробки;  
 4 – внутренний электрод сравнения; 5 – ИОП; 7 – раствор сравнения ( $1 \text{ M KCl} / 1 \text{ M HCl}$ ); 8 – исследуемый смешанный раствор ( $\text{NovHCl} + \text{LidHCl}$ );  
 C – хлоридсеребряный электрод сравнения; V – высокоомный вольтметр

Конструкция ПД-сенсоров состоит из двух корпусов, в верхнем (с объемом  $5\text{ см}^3$ ) закреплен  $\text{Ag}/\text{AgCl}$  электрод, помещенный в раствор сравнения; в нижнем (с объемом  $0,5\text{ см}^3$ ) установлена трубка или мембрана из ПСП, таким образом, что один ее конец закрепляется в верхнем корпусе, а другой выступает за пределы нижнего корпуса. Нижний корпус в рабочем состоянии освобождается от раствора.

Электрохимическая цепь (1) для определения отклика ПД-сенсоров описываются выражением [11]:



$$E = \Delta\varphi_{\text{Ag}/\text{AgCl}}^{0(A)} + \Delta\varphi_{\text{ИОП}}^{1\text{M Cl}^-} + \Delta\varphi_{\text{diff}} + \Delta\varphi_{\text{иссл.р.}}^{\text{ИОП}} + \Delta\varphi_{\text{нас. KCl}}^{\text{иссл.р.}} - \Delta\varphi_{\text{Ag}/\text{AgCl}}^{0(C)}, \quad (2)$$

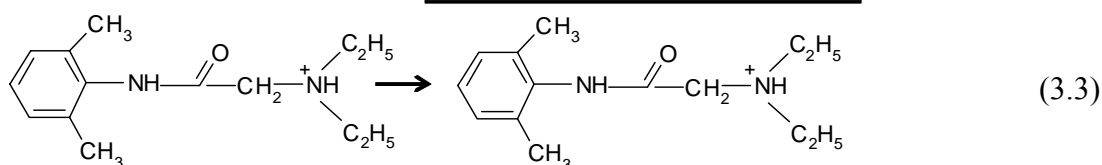
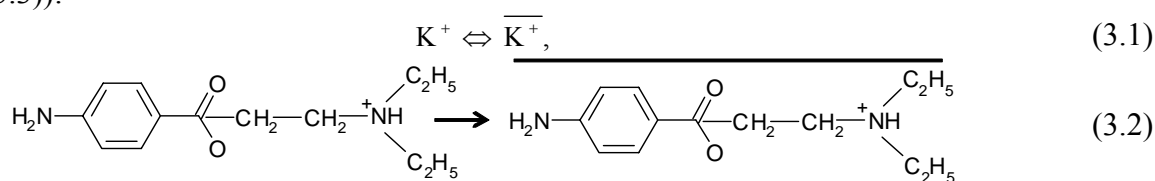
где  $\Delta\varphi_{\text{Ag}/\text{AgCl}}^{0(A/C)}$  – стандартные потенциалы внутреннего электрода сравнения ПД-сенсора (А) и электрода сравнения (С);  $\Delta\varphi_{\text{ИОП}}^{1\text{M Cl}^-}$  – разность потенциалов на границе внутреннего раствора сравнения ПД-сенсора (А) и ионообменного полимера;  $\Delta\varphi_{\text{diff}}$  – диффузионный потенциал в фазе ионообменника;  $\Delta\varphi_{\text{иссл.р.}}^{\text{ИОП}}$  – доннановская разность потенциалов на границе ионообменник / исследуемый раствор;  $\Delta\varphi_{\text{нас. KCl}}^{\text{иссл.р.}}$  – разность потенциалов на границе исследуемого раствора и насыщенного раствора  $\text{KCl}$  электрода сравнения (С).

Суммарный вклад скачков потенциала на всех межфазных границах электрохимических цепей (1), (2), кроме доннановского скачка потенциала ( $\Delta\varphi_{\text{иссл.р-р}}^{\text{ПСП}}$ ) на границе ионообменник / исследуемый раствор составляет  $3\div 5\text{ мВ}$  [11]. При этом экспериментальные значения ЭДС цепи для исследуемых систем варьируются в интервале  $20\div 200\text{ мВ}$ . Таким образом, аналитическим сигналом ПД-сенсоров является потенциал Доннана на границе ионообменник / исследуемый раствор ( $\Delta\varphi_{\text{иссл.р-р}}^{\text{ПСП}}$ ).

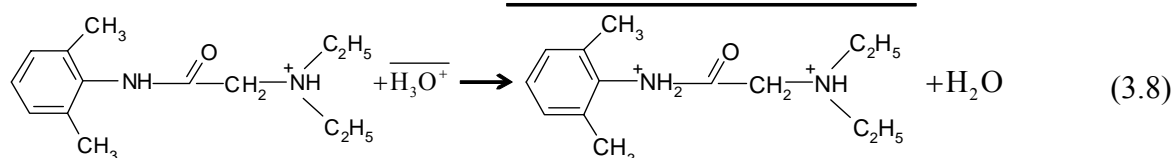
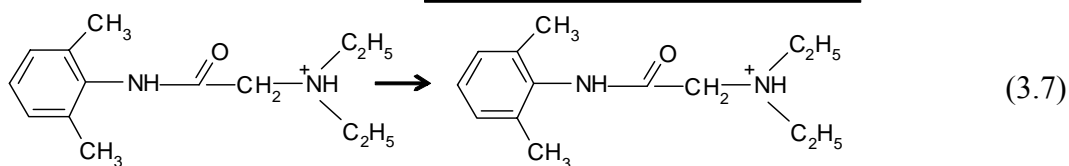
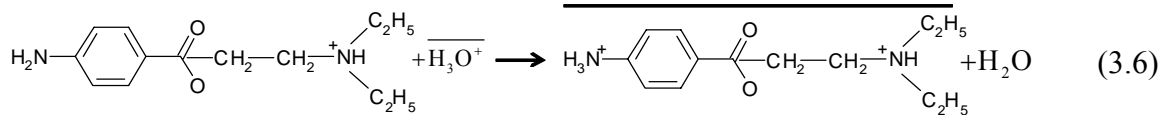
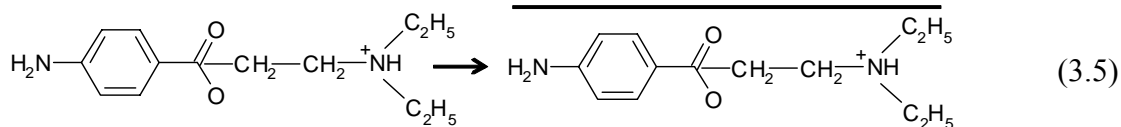
## Результаты и их обсуждение

При разработке ПД-сенсоров для совместного определения  $\text{NovHCl}$ ,  $\text{LidHCl}$  в водных растворах исследовали влияние ионной формы и влагоемкости ПСП на чувствительность сенсоров к соответствующим компонентам.

В зависимости от ионной формы ПСП на границе ионообменник / раствор  $\text{NovHCl}+\text{LidHCl}$  устанавливаются соответствующие ионообменные или протолитические квазиравновесия. В структурах молекул новокаина и лидокаина аминогруппа обуславливает реакции ионного обмена для ПСП в  $\text{K}^+$ -форме ((3.1)-(3.3)):



Для ПСП в  $H^+$ -форме аминогруппы местных анестетиков способны участвовать, как в реакциях ионного обмена, так и в протолитических реакциях по схемам ((3.4)-(3.8)):



Следует отметить, что величины тангенса угла наклона градуировочных функций ПД-сенсоров, определяющие их чувствительность, в индивидуальных исследуемых растворах различны и превышают 25 мВ/лгС. Для ПД-сенсора на основе ПСП в  $H^+$ -форме к NovHCl, LidHCl характерно снижение воспроизводимости (от 2 до 4 мВ/рС) аналитического сигнала сенсора по сравнению с ПСП в  $K^+$ -форме. Это обусловлено тем, что в водных растворах новокаина возможен перенос протона по двум аминогруппам новокаина [17], а это в свою очередь приводит к дополнительному вкладу в формирование потенциала Доннана ионов гидроксония. Таким образом, в зависимости от потенциалопределяющих реакций и природы электролита обеспечивается различное влияние ионной формы ПСП мембран на чувствительность ПД-сенсоров в исследуемых растворах.

Из данных, приведенных в табл.1 следует, что чувствительность ПД-сенсоров на основе ПСП в  $K^+$ -форме к катионам NovH<sup>+</sup> и LidH<sup>+</sup> повышается при увеличении влагоемкости ПСП от 35 до 60%. Это обусловлено тем, что с увеличением влагоемкости ПСП в  $K^+$ -форме возрастает степень диссоциации фиксированных ионообменных групп полимера.

Следует отметить, что чувствительность ПД-сенсоров на основе ПСП в  $H^+$ -форме к катионам гидроксония в пределах ошибки не зависит от увеличения влагоемкости полимера от 3 до 60% (табл. 1). Это свидетельствует о том, что основным фактором, определяющим величину потенциала Доннана для ПСП в  $H^+$ -форме, является энергия активации межфазного перехода ионов гидроксония, зависящая от их степени гидратации. К тому же более низкие значения чувствительности ПД-сенсоров на основе ПСП в  $H^+$ -форме к ионам NovH<sup>+</sup> и LidH<sup>+</sup>, связаны с тем, что часть однозарядных катионов NovH<sup>+</sup>, LidH<sup>+</sup> не участвует в реакциях ионного обмена, а в результате гетерогенной протолитической реакции переходит в двухзарядные в фазе полимера, которые могут адсорбироваться на поверхности ПСП. Линейные размеры молекул новокаина, лидокаина, рассчитанные нами, без учета углов, по длинам связи (-C-C-, -C-N-, -C-H, -N-H) [18], составляют

приблизительно 4,1 и 4,5 нм соответственно, при этом диаметр каналов, в объеме которых ориентированы сульфогруппы, составляют 3-5нм.

Таблица 1. Влияние ионной формы, влагоемкости ПСП на чувствительность ПД-сенсоров к противоионам

ПД-сенсор	на основе ПСП в H <sup>+</sup> -форме			на основе ПСП в K <sup>+</sup> -форме		
ПОЕ, ммоль/г	1.02					
BC, %	3	35	60	3	35	60
S <sub>H<sup>+</sup></sub> , мВ/рС	45±3	49±3	45±4	–		
S <sub>K<sup>+</sup></sub> , мВ/рС	–			36±2	43.0±1.0	42±2
S <sub>NovH<sup>+</sup></sub> , мВ/рС	33±5	32±2	32±2	34±3	36±2	47.0±1.0
S <sub>LidH<sup>+</sup></sub> , мВ/рС	30±4	33±4	35±6	33±3	39±4	45±2

Для оценки перекрестной чувствительности ПД-сенсоров на основе ПСП в калиевой и водородной формах использовали критерии, предложенные в [19]. Соответствующие параметры рассчитывали на основании экспериментальных данных, полученных при градуировке сенсоров в индивидуальных растворах NovHCl, LidHCl (табл. 2).

Таблица 2. Значения критериев перекрестной чувствительности ПД-сенсоров в индивидуальных водных растворах в диапазоне концентраций 10<sup>-4</sup>-1 М

ПД-сенсор на основе	ПСП в K <sup>+</sup> -форме (I)		ПСП в H <sup>+</sup> -форме (II)	
	Определяемый компонент			
Критерий	NovH <sup>+</sup>	LidH <sup>+</sup>	NovH <sup>+</sup>	LidH <sup>+</sup>
S <sub>i</sub> , мВ/рС	36±2	39±4	32±2	33±4
D <sub>i</sub> , (мВ/рС) <sup>2</sup>	4	4	3	4
$S = \frac{1}{n} \sum S_i$ , мВ/рС	37		33	
$K = \frac{1}{n} \sum \frac{S_i}{D_i}$	11		10	
$F = \frac{S}{D}$	9		9	

Высокие значения факторов чувствительности (S>25 мВ/рС) и неселективности (F>0,5), позволяют использовать ПД-сенсоры на основе ПСП в калиевой и водородной формах для совместного определения новокаина гидрохлорида и лидокаина гидрохлорида в водных растворах. При этом различная чувствительность сенсоров к определяемым компонентам дает основания ожидать значимое различие их вкладов в формирование откликов сенсоров в растворах, содержащих оба компонента.

Для обработки сигналов отдельных сенсоров, а также для формирования и анализа суммарного отклика массива сенсоров использовали методы многомерного регрессионного анализа.

Эксперимент планировали таким образом, чтобы выполнялись условия ортогональности и невырожденности экспериментального плана, значения факторов меняли с постоянным шагом  $pC=1$ , а исходные факторы кодировали так, что суммарные значения любых двух факторов по всем экспериментам были равны нулю. Такое планирование эксперимента позволяет проводить независимые оценки коэффициентов многомерных уравнений линейной регрессии [20].

При выборе градуировочных уравнений для расчета концентраций компонентов в исследуемых смешанных растворах  $NovHCl+LidHCl$  были рассмотрены статистические модели с учетом и без учета взаимовлияния компонентов системы. Градуировочные уравнения для расчета концентраций компонентов в растворах  $NovHCl+LidHCl$  (4) являются адекватными на уровне значимости 0,05. Система уравнений с учетом взаимодействия факторов для расчета концентраций компонентов в водных растворах  $NovHCl+LidHCl$  на основании значений откликов ПД-сенсоров на основе ПСП в калиевой и водородной формах, измеренных относительно хлоридсеребряный электрод сравнения имеет вид:

$$\begin{cases} E_{H^+} = -167 + 11 \cdot pNovH^+ + 23 \cdot pLidH^+ - 12 \cdot pNovH^+ \cdot pLidH^+, \\ E_{K^+} = -36 - 12 \cdot pNovH^+ - 5 \cdot pNovH^+ \cdot pLidH^+. \end{cases} \quad (4)$$

Использование градуировочных уравнений с учетом взаимодействия факторов снижает ошибки ПД-сенсора на основе ПСП в  $H^+$ -форме в 1,6 раз, в то время как ошибка ПД-сенсора на основе ПСП в  $K^+$ -форме не изменилась.

Таблица 3. Фактические и определенные значения концентраций компонентов для некоторых исследуемых растворов  $NovHCl+LidHCl$

Исследуемый раствор	Введено, М		Найдено, М		
	$NovH^+$	$LidH^+$	$NovH^+$	$LidH^+$	Sr
$LidH^+$	$1.0 \cdot 10^{-4}$	$1.0 \cdot 10^{-4}$	$0.96 \cdot 10^{-4}$	$1.04 \cdot 10^{-4}$	0.5
$NovH^+$	$1.0 \cdot 10^{-3}$	$1.0 \cdot 10^{-3}$	$0.98 \cdot 10^{-3}$	$0.99 \cdot 10^{-3}$	0.7
$Cl^-$	$1.0 \cdot 10^{-2}$	$1.0 \cdot 10^{-2}$	$1.03 \cdot 10^{-2}$	$1.01 \cdot 10^{-2}$	0.6

Для оценки погрешности определения сравнивали фактические и определенные с помощью системы уравнений (4) значения концентраций новокаина гидрохлорида и лидокаина гидрохлорида (табл. 3). Относительная погрешность определения концентрации компонентов в растворах  $NovHCl+LidHCl$  не превышала 10%. Число определений составляло 5-7. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили при доверительной вероятности 0,95.

Следует отметить, что предлагаемый подход позволяет разрабатывать мультисенсорные системы для количественного анализа веществ, относящихся к наркотическим средствам, психотропным веществам и их прекурсорах, подлежащим контролю в многокомпонентных растворах электролитов [10, 21].

*Авторы выражают благодарность к.х.н. зав. лабораторией мембранных процессов ОАО «Пластполимер» (г. Санкт-Петербург, Россия)*

*Тимофееву Сергею Васильевичу за предоставление образцов перфторированных сульфокатионитовых полимеров.*

*Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 09-03-97505 р\_центр\_а), программы «У.М.Н.И.К.» Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (проекты №9591р/14212 от 01.08.2011, № 8960р/14035 от 19.04.2011 и №9590р/14213 от 01.08.2011).*

### **Список литературы**

1. Юрин В.М. Основы ксенобиологии : учеб. пособие, 2002. 267с.
2. Вышковский Г.Л. Регистр лекарственных средств России (РЛС). Энциклопедия лекарств. М.: РЛС, 2006. 1392 с.
3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств: руководство по химико-токсикологическому анализу наркотических и других одурманивающих средств. М.: «Мысль», 1993. 271 с.
4. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. М.: Медицина, 1989. 288 с.
5. Костарной А.В. [и др.] Использование высокоэффективной жидкостной хроматографии для анализа многокомпонентных лекарственных препаратов // Журнал аналитической химии. 2008. Т. 63, № 6. С. 566-580.
6. Доронин С.Ю., Чернова Р.К., Гусанова Н.Н. Аналитические возможности реакций первичных ароматических аминов с п-диметиламинокоричным альдегидом в присутствии ионов и мицелл ПАВ // Журнал аналитической химии. 2005. Т.60, №5. С.471-478.
7. Сударушкина А.К., Петрович К.Г., Чернова Р.К. Определение новокаина и анестезина в совместном присутствии // Международная конференция молодых учёных по фундаментальным наукам «ЛОМОНОСОВ - 2006». – 2006, Москва. – С. 45.
8. Шведене Н.В. Селективные электроды на органические ионы // Соросовский Образовательный Журнал. 2004. №2. С. 37-43.
9. Кулапина Е.Г., Баринаова О.В. Ионселективные электроды для определения азотсодержащих лекарственных веществ // Журнал аналитической химии. 2001. Т. 56, № 5. С. 518-522.
10. Кулапина Е.Г., Баринаова О.В. Электрохимические свойства мембран на основе ассоциатов физиологически активных аминов с тетрафенилборатом // Электрохимия, 2001. Т. 37, № 8. С. 935-940.
11. Бобрешова О.В. [и др.] Определение аминокислот, витаминов и лекарственных веществ в водных растворах с использованием новых потенциометрических сенсоров, аналитическим сигналом которых является потенциал Доннана // Электрохимия. 2010. Т. 46, № 11. С. 1-11.
12. Бобрешова О.В., Паршина А.В., Тимофеев С.В., Полуместная К.А. Потенциометрический измерительный комплекс для определения органических электролитов (аминокислот, витаминов, лекарственных веществ) в водных растворах, содержащих хлориды калия и натрия: пат. 87260 Рос. Федерация / заявитель и патентообладатель Ворон. гос. ун-т. №2009115481; заявл. 23.04.2009, опублик. 27.09.2009; бюл. № 27, 2 с.
13. Бобрешова О.В., Кулинцов П.И., Агупова М.В., Паршина А.В. Способ определения доннановского потенциала: пат. 2364859 Рос. Федерация / заявитель и патентообладатель Ворон. гос. ун-т. № 2008115703; заявл. 21.04.08, опублик. 20.08.09; бюл. №23, 8 с.



14. Бобрешова О.В., Агупова М.В., Паршина А.В. Потенциометрический селективный сенсор для определения лизина в водных растворах // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2009. Т. 75, № 9. С. 19–23.

15. Салдадзе К.М., Пашков А.Б., Титов В.С. Ионообменные высокомолекулярные соединения. 1960. 356 с.

16. Березина Н.П. Электротранспортные и структурные свойства перфторированных мембран Нафион-117 и МФ-4СК // Электрохимия. 2002. Т. 38, вып. 8. С. 1009-1015.

17. Полуместная К.А. [и др.] Электрохимические свойства электромембранных систем с водными растворами новокаина и лидокаина // Сорбционные и хроматографические процессы. 2008. Т. 8. вып. 6. С.931-941.

18. Л. Физер, М. Физер Органическая химия. Т. II. М.: «Химия». 1966. 784с.

19. Власов Ю.Г., Легин А.В., Рудницкая А.М. / Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). 2008. Т. LII. № 2. С. 101.

20. Вершинин В.И., Перцев Н.В. Планирование и математическая обработка результатов химического эксперимента. Учебное пособие. 2005. –215 с.

21. Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, утверждённый Постановлением Правительства РФ № 681 от 30 июня 1998.

---

**Бобрешова Ольга Владимировна** – д.х.н., профессор кафедры аналитической химии химического факультета Воронежского государственного университета, Воронеж

**Паршина Анна Валерьевна** – к.х.н., н.с. кафедры аналитической химии химического факультета Воронежского государственного университета, Воронеж

**Полуместная Ксения Андреевна** – аспирант 2-ого г/о кафедры аналитической химии химического факультета Воронежского государственного университета, Воронеж

**Янкина Кристина Юрьевна** – аспирант 1-ого г/о кафедры аналитической химии химического факультета Воронежского государственного университета, Воронеж

**Путинцева Светлана Алексеевна** – магистрант 1-ого г/о кафедры аналитической химии химического факультета Воронежского государственного университета, Воронеж

**Bobreshova Olga V.** – d.c.s., the professor of analytical chemistry department of chemical faculty, Voronezh state university, Voronezh

**Parshina Anna V.** – k.c.s., s.em. of analytical chemistry department of chemical faculty, Voronezh state university, Voronezh

**Polumestnaja Ksenia A.** – the post-graduate student of analytical chemistry department of chemical faculty, Voronezh state university, Voronezh

**Jankina Kristina Ju.** – the post graduate student of analytical chemistry department of chemical faculty, Voronezh state university, Voronezh

**Putinceva Svetlana Alekseevna** – the under graduate student of analytical chemistry department of chemical faculty, Voronezh state university, Voronezh