

ПРОДУКТЫ ФОТОРАЗЛОЖЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА "БЕНЗОНАЛ"

А.П.Арзамасцев, Т.Ю.Лутцева, Н.А.Клюев*, Н.П.Садчикова
Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова,
121019, Москва, Никитский бул., 13

*Институт проблем экологии и эволюции им.А.Н.Северцова РАН
117071, Москва, Ленинский пр., 33
Kluyv@glasnet.ru

Поступила в редакцию 19 июля 2000 г.

С помощью метода хромато-масс-спектрометрии идентифицированы продукты фоторазложения лекарственного препарата "Бензонал" в трех средах - этаноле, тетрагидрофуране и н-гексане. Показано, что механизм фотодеструкции определяется четырьмя направлениями, связанными с элиминированием заместителей у атомов С₂ и N₁ и разрывом барбитурового цикла по связям 1-6 и 1-2. Показано, что природа растворителя влияет на протекание фотохимических реакций.

Арзамасцев Александр Павлович - доктор фармацевтических наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой фармацевтической химии Московской медицинской академии им.И.М.Сеченова.

Область научных интересов: анализ лекарственных веществ синтетического и природного происхождения, стандартизация лекарственных препаратов.

Автор более 200 печатных работ, 2 монографий.

Лутцева Татьяна Юрьевна - аспирантка кафедры фармацевтической химии Московской медицинской академии им.И.М.Сеченова.

Область научных интересов: физико-химический анализ лекарственных веществ.

Автор 14 печатных работ.

Клюев Николай Алексеевич - заведующий лабораторией аналитической экотоксикологии Института проблем экологии и эволюции им.А.Н.Северцова РАН, кандидат химических наук.

Область научных интересов: теоретическая органическая химия, молекулярная масс-спектрометрия, хромато-масс-спектрометрия, аналитические исследования в области медицины и экологии.

Автор более 450 публикаций и 30 изобретений.

Садчикова Наталья Петровна - доцент кафедры фармацевтической химии Московской медицинской академии им.И.М.Сеченова, кандидат фармацевтических наук.

Область научных интересов: анализ лекарственных веществ, стандартизация лекарственных препаратов.

Автор 44 печатных работ.

Деструктивное природное воздействие на лекарственные препараты имеет двойственный характер: химическое взаимодействие с лекарственным средством, связанное с реакциями окисления и гидролиза, и физическое воздействие, проявляющееся в виде термоллиза и фотоллиза. Поэтому, продолжая изучение лекарственных препаратов, обладающих противосудорожным и наркотическим действием - бензонала [1], тиопентал-натрия [2], фентонила [3], бромизовала [4] и других [5], мы предполагали, что часть посторонних примесей, найденных в лекарственной субстанции с помощью хромато-масс-спектрометрического метода (ХМС), обусловлены не только непрореагировавшими полупродуктами

или побочными реакциями при их синтезе, но и частично возникают за счет физических факторов, в частности, фотолитического действия.

Препарат "Бензонал" (I) (1-бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота) относится по химическим свойствам к достаточно полярным, термически и фотолитически нестабильным веществам из-за наличия в цикле лабильных амидных связей.

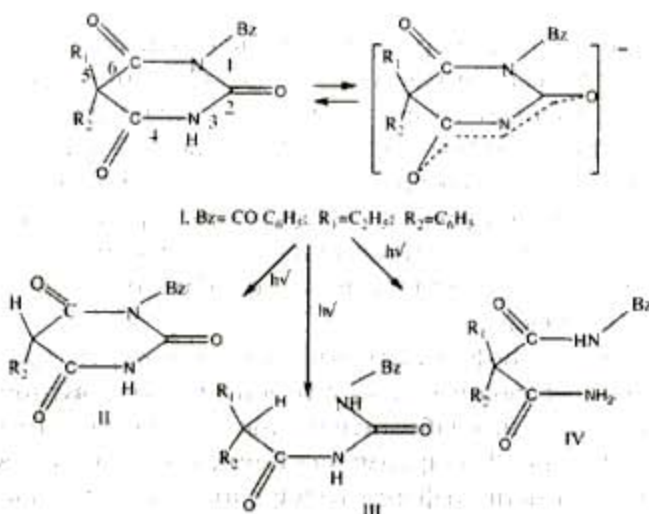
Известно [6-12], что в водной среде барбитураты (производные барбитуровой кислоты - БК) при переходе из слабокислой в щелочную среду (рН от 6.3 до 12.5) преимущественно существуют в моноанионной форме и гидролизуются по связи 1-6 и/или в меньшей степени по связи 1-2. Реа-

лизация второго направления при гидролизе определяется наличием заместителя при атоме N₁ или объемного (разветвленного) алкильного заместителя (R₁ или R₂) при кватернизованном углеродном атоме C₅ [6-8]. Обычно гидролиз сопровождается декарбокислированием образующихся продуктов.

Повышение температуры способствует увеличению скорости гидролиза барбитуратов (от 2 до 100 раз), но характер расщепления гетероцикла при этом не меняется [7].

Фотолиз барбитуратов в воде осуществляется преимущественно из моноанионной (и даже из дианионной) формы [8]. Механизм гидролиза сохраняется, но добавляется реакция деалкилирования заместителя R₁ или R₂ из положения C₅. Кроме того, декларируется возможность образования димера I по связи C₅ [8,9,10]. Помимо воды в качестве растворителя барбитураты облучались УФ-светом (λ=270нм) в ацетонитриле. В этом случае [11] происходит замыкание 4 членного цикла с участием одного из заместителей (R₁=R₂=C₂H₅) по положению C₆ с возможным элиминированием одного из них (R₁ или R₂) (реакция Норриша).

Таким образом, общая картина воздействия УФ-света на барбитураты протекает по аналогии с их гидролизом. При этом предполагается элиминирование одного из алифатических заместителей из положения C₅. Деструкцию лекарственного препарата I на основе закономерностей распада производных БК при фотолизе можно описать следующей предварительной схемой, в которой опущены промежуточные продукты, появление которых обусловлено разрывом связей 1.6 и 1.2 и не затрагивается протекание последующих процессов, связанных с превращениями соединений II-IV:



Целью настоящего исследования является изучение фотохимического превращения соединения I под воздействием УФ-облучения. Ранее фотолиз препарата I не проводился ни в водной среде, ни в среде органических растворителей (C₂H₅OH, тетрагидрофуран (ТГФ), н-гексан). Никогда метод ХМС не использовался для идентификации продуктов фотодеградации барбитуратов, хотя именно этот метод обладает наибольшей информативностью. Дополнительный интерес вызывает возможность сопоставления механизма фрагментации молекулярного иона (M⁺) соединения I при ионизации электронным ударом с характером деструкции при фоторазложении. Такая аналогия достаточно часто прослеживается на примере различных соединений [13].

Экспериментальная часть

Фотоустойчивость лекарственного препарата I оценивалась по изменению фиксированной полосы поглощения при λ=250 нм. Для облучения чистый взвешенный образец I (препарат проверяли на содержание посторонних примесей [1]) помещали в кварцевую кювету, растворяя в 50 мл растворителя (C₂H₅OH, ТГФ и н-гексане). Растворы обрабатывали в течение 3 мин в ультразвуковой бане "Серьга-5". Облучение проводили с помощью ртутной лампы среднего давления УФО-03-25 ОН мощностью 700 Вт на расстоянии 0,5 м. Время облучения в кварцевой 1 см кювете 5, 15, 30, 60 и 90 мин. После облучения образцов I в различных растворителях получали их электронные спектры (Specord UV-vis).

С учетом факта термической нестабильности образующихся при фотолизе производных мочевины и замещенных амидных соединений (соединения II и III), при разложении соединения I, а также для увеличения их летучести при хроматографировании, отбирали облученные пробы (0,5 мл) и проводили ацетилирование, добавляя хлорацетат [14].

При хромато-масс-спектрометрическом исследовании облученных образцов I и их ацетилированных производных использовался прибор Hewlett-Packard 5988A (США). Условия разделения на капиллярной колонке Ultra-1 (HP) были следующие: колонка длиной 50 м, диаметром 0,32 мм, толщина слоя 0,53 мкм. Начальная температура 60°C (выдержка 2 мин) до 250°C со скоростью нагрева 10°C. Температура инжектора и интерфейса 250°C; газ-носитель гелий, скорость потока 30 мл/мин; деление потока газа-носителя 1:2. Условия регистрации масс-спектров следующие: электронный удар, энергия ионизации

70 эВ, температура ионного источника 200° С, скорость сканирования 8 скан/сек в диапазоне от 39 а.е.м. до 500 а.е.м., разрешающая способность - единичная.

Обсуждение результатов

Электронные спектры соединения I, независимо от характера используемого растворителя (протонный или апротонный, полярный или неполярный), показывают типичную картину симбатного снижения оптической плотности (при длине волны $\lambda=250$ нм) в зависимости от времени облучения. В процессе воздействия УФ-света на вещество в области 290-295 нм возникает слабая полоса поглощения, которая со временем облучения исчезает, что согласно работе [9] обусловлено переходом вещества I в моноанионную форму (рис. 1). Проведенный по электронным спектрам расчет показывает (табл. 1), что в неполярном растворителе фотоустойчивость соединения I заметно выше, чем в полярных растворителях.

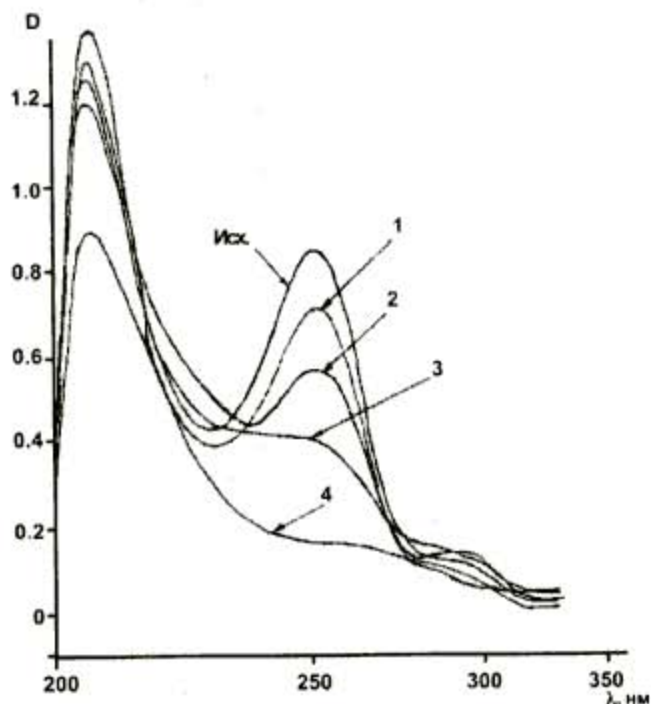


Рис. 1. Электронный спектр поглощения препарата "Бензонал" в этиловом спирте при облучении Hg-лампой с $\lambda=254$ нм. Время облучения, мин.: исходное - 0, 1 - 5, 2 - 15, 3 - 30, 4 - 60

Этим исследованием было показано, что фотодеструкция действующего вещества I является одним из важнейших факторов, определяющих его устойчивость в препарате "Бензонал".

Предварительные исследования применимости различных моделей в координатах $F_t = f(t)$ (степень превращения - время) для описания кинетики реакции фоторазложения показали, что

исследованные реакционные серии во всех используемых растворителях хорошо подчиняются основным подходам, обычно применяемым к токсимическим реакциям [15].

Таблица 1

Степень разложения действующего вещества I в препарате "Бензонал" при облучении УФ-светом

Время облучения, мин	Разложение в различных растворителях, %		
	н-гексан	этанол	тетрагидрофуран
5	11,6	15,6	43,2
15	35,0	32,4	70,6
30	49,5	51,7	78,0
60	62,1	79,1	83,8

Указанную зависимость можно представить как безразмерную степень превращения по реагирующему веществу:

$$F_t = 1 - N_t / N_0$$

где N_t - концентрация соединения I в определенный период времени, а N_0 - исходная концентрация соединения I.

Данные расчета кинетических зависимостей по основному уравнению Дельмона для гетерогенного равновесия описываются формулой [16]

$$F_t = K \cdot t^n$$

Как видно, уравнение для всех серий реакций фотолитиза I (табл. 2) обеспечивает высокий коэффициент корреляции $R_{\text{corr}} \approx 0,95$ при постоянстве показателя степени $n = 0,672$ с отклонением 1,9 отн. %. Величины констант K также близки. Среднее значение $K = 0,0481 \pm 0,005$ с отклонением 10,3 отн. %.

Таблица 2

Зависимость степени разложения соединения I во времени для различных растворителей¹

Растворитель	Показатели аппроксимационного уравнения		R_{corr}
	K	n	
Этанол	0,0551	0,6542	0,9998
н-Гексан	0,0446	0,6815	0,9710
ТГФ	0,0446	0,6815	0,9710
X middle	0,0481	0,6724	
st.defl.	0,005	0,01	
rel %	10,3	1,9	

¹ X middle - среднее арифметическое значение; st.defl. - величина стандартного отклонения; rel % - относительная погрешность, %.

При применении уравнения Ерофеева [15, 16] получены хорошие линейные зависимости в анаморфозах:

$$\ln[-\ln(1 - F_t)] = \ln K_{Erof} - n \ln t.$$

где K_{Erof} - константа, найденная по уравнению Ерофеева.

В сводной табл.3 приведены параметры расчета кинетических серий по данному уравнению. Показатели n весьма близки для малополярных растворителей $n = 0,6791 \pm 0,01$ с отклонением 1,4 отн. %. Наибольшая константа получена для этанола, что может быть объяснено большей эффективностью атаки этого более полярного (по сравнению с n -гексаном и ТГФ) растворителя на реакционный центр. В дальнейшем при получении более полных кинетических данных можно установить закон образования реакционных ядер в исследуемой серии топохимических реакций.

Таблица 3

Зависимость степени разложения соединения I во времени для различных растворителей с применением уравнения Ерофеева

Растворитель	Показатели аппроксимационного уравнения		R_{cor}	K_{Erof}
	$\ln K$	n		
Этанол	2,0867	0,8035	0,9594	122,10
n -Гексан	1,7289	0,6082	0,9994	53,57
ТГФ	0,7584	0,6255	0,9906	5,73
X middle	1,5247	0,6791		
st.defl.	0,485	0,01		
rel%	39,0	1,4		

Таким образом, фотолитические реакции разложения соединения I хорошо описываются в виде линейных зависимостей в параметрах: степень превращения I - время.

Большой интерес вызывает интерпретация продуктов фотолиза соединения I. До настоящего времени такую работу никто в неводных растворах не проводил. Для этой цели использовался метод ХМС. Для регистрации $[M]^+$ [17] использовали дериватизированные продукты фотолиза, проводя ацетилирование аминогруппы (атом N_3 в исходном I).

Наличие заместителя в положении N_1 в структуре БК предполагает фотодеструкцию гетероцикла как по связи 1-6, так и по связи 1-2, а также стимулирует элиминирование одного из заместителей (R_1 или R_2) [6-12]. На полученной хроматограмме (рис.2) обнаружено 22 хроматографических пика.

Прежде чем перейти к структурной идентификации масс-спектров, соответствующих каждому хроматографическому пику, первоначально рассмотрим масс-спектр не разложившегося при облучении соединения 15 (табл.4), соответствующего структуре 1-бензоил-3-ацетил-5-этил-5-фенил-БК (продукт ацетилирования), и сравним его с известным масс-спектром соединения I (характерный сдвиг по массе на 42 а.е.м. для большинства ионов в неацетилированном соединении). В этом случае мы учитываем не только особенности химического строения рассматриваемого I, но и сопоставляем накопленный опыт по корреляции масс-спектрометрического распада под действием электронного удара с реакционной способностью этого соединения при "жестких" физико-химических взаимодействиях, в частности УФ-света. Предполагалось, что некоторые направления фрагментации $[M]^+$ совпадут с реакциями фотолиза. В действительности в масс-спектрах самого соединения I и его аналога (5-этил-5-фенил-БК - лекарственный препарат "фенобарбитал") наблюдается элиминирование алкильного заместителя R_1 в виде отщепления нейтральной молекулы этилена [1]. Аналогичный процесс происходит при фотолизе соединения I - продукта типа соединения II (см. табл. 4 - соединения 12-14). В этих же спектрах наблюдается отрыв заместителя у атома N_1 . Очевидно, этот процесс происходит из-за стерических условий и высокой лабильности амидной связи (соединения № 3, 4, 6, 9-11).

Такие типичные процессы фрагментации для замещенных БК, как выброс частиц $HNCO$ (или $AcNCO$: или $R_1R_2C=O$ (кетена) от $[M]^+$ или ионов $[(M-R_1)+H]^+$, не коррелируют с механизмом фотолитического распада [1, 15, 16].

Интерпретация усредненных масс-спектров, полученных при многократном сканировании каждого хроматографического пика с последующим вычитанием фона (рис.2), осуществлялась на основании известных закономерностей распада $[M]^+$ у производных БК, о чем достаточно подробно описано в работах [1, 17, 18].

В табл.4 все процессы фотолиза ацетилированного соединения I классифицированы по направлениям фотохимических реакций. Наблюдаются четыре пути фотодеструкции: направления "а, в, г", приводящие к известным соединениям типа II-IV, которые совпадают с данными из работ [6-12], и направление "б", связанное с элиминированием бензоильного радикала, которое наблюдается впервые.

Таблица 4

Продукты фоторазложения соединения I в растворе этилового спирта (время облучения 1 час)

Номер хроматографического пика	Название соединения	Структурная формула	Время выхода с колонки (R_f), мин, сек.	Масс-спектр [m/z (интенсивность пика в % от J_{\max})]
1	2	3	4	5
а) элиминирование заместителя R_1 (соединение типа II)				
14	1-бензоил-3-ацетил-5-фенил-БК		15' 50"	350 (3) - M^+ , 308 (6), 265 (4), 245 (10), 203 (6), 160 (8), 118 (21), 105 (100), 77 (61)
12	3-ацетил-5-фенил-БК		14' 46"	246 (8) - M^+ , 203 (40), 161 (15), 133 (6), 118 (100), 90 (30), 85 (16), 43 (83)
13	5-фенил-БК		15' 26"	204 (15) - M^+ , 161 (30), 133 (15), 118 (100), 90 (15), 43 (64)
б) элиминирование заместителя при атоме N_1				
4	Бензойная кислота	C_6H_5COOH	4' 46"	122 (77) - $[M]^+$, 105 (100), 77 (75), 51 (45)
3	Этиловый эфир бензойной кислоты	$C_6H_5COOC_2H_5$	4' 26"	150 (29) - $[M]^+$, 122 (32), 105 (100), 77 (43), 51 (26)
6	Дибензоил	$C_6H_5COCOC_6H_5$	6' 48"	210 (2) - $[M]^+$, 105 (100), 77 (52), 51 (24)
9	5-этил-5-фенил-3-ацетил-БК		13' 10"	274 (10) - M^+ , 246 (15), 232 (10), 204 (100), 203 (15), 174 (5), 161 (15), 146 (12), 133 (8), 118 (16), 117 (15), 90 (24), 89 (15)
10	1,3-диацетил-5-этил-5-фенил-БК		13' 36"	316 (8) - M^+ , 274 (10), 273 (8), 232 (70), 231 (16), 189 (17), 174 (5), 161 (6), 146 (100), 118 (15), 90 (10), 89 (14), 77 (26)
11	5-этил-5-фенил-БК		13' 55"	232 (6) - M^+ , 217 (4), 204 (100), 189 (3), 174 (6), 161 (22), 146 (12), 133 (8), 131 (7), 118 (6), 117 (25), 115 (10), 104 (10), 103 (7), 91 (5), 89 (5), 77 (15)
в) разрыв по связи 1-6 (соединения типа III)				
20	2-этил-2-фенил-(N-бензоил-N-ацетил уреид) этиловый эфир малоновой кислоты		18' 48"	424 (0,3) - M^+ , 396 (0,4), 352 (3), 351 (4), 310 (15), 247 (10), 205 (6), 190 (15), 163 (15), 148 (20), 120 (14), 119 (25), 105 (100), 104 (18), 90 (16), 77 (60), 73 (18), 45 (20)

1	2	3	4	5
16	2-этил-2-фенил-(N-ацетил-N-бензоил уреид) малоновой кислоты		16' 55"	352 (4) - M ⁺ , 310 (3), 247 (14), 205 (4), 190 (14), 163 (14), 148 (15), 120 (12), 119 (26), 105 (100), 104 (15), 90 (14), 77 (13)
18	2-этил-2-фенил-N-бензоил уреид малоновой кислоты		17' 39"	310 (2) - M ⁺ , 282 (10), 205 (16), 163 (18), 148 (16), 120 (40), 119 (14), 105 (100), 104 (14), 90 (15), 77 (130)
2	Этиловый эфир 2-фенил масляной кислоты		3' 90"	192 (16) - M ⁺ , 164 (12), 120 (12), 119 (40), 92 (13), 91 (100), 79 (14), 77 (50), 45 (13)
5	2-фенилмасляная кислота		5' 12"	164 (14) - M ⁺ , 119 (33), 92 (15), 91 (100), 79 (13), 77 (25), 51 (15), 41 (15)
8	Бензоил мочевина		8' 13"	164 (20) - M ⁺ , 148 (12), 121 (15), 120 (43), 105 (100), 77 (44)
7	Ацетил бензоил мочевина		7' 50"	206 (15) - M ⁺ , 164 (15), 163 (20), 120 (51), 105 (100), 77 (29)
г) разрыв по связи 1-2 (соединение типа IV)				
22	2-этил-2-фенил-(N-этокси-N-ацетил уреид)-бензоиламид малоновой кислоты		20' 30"	424 (-) - M ⁺ , 379 (2), 378 (3), 352 (3), 310 (3), 247 (4), 232 (12), 205 (17), 190 (16), 162 (15), 146 (33), 131 (12), 130 (18), 118 (70), 105 (100), 90 (16), 77 (46), 73 (15), 45 (10)
19	2-фенил-2-этил(N-ацетиламид) бензоиламид малоновой кислоты		18' 35'	352 (4) - M ⁺ , 310 (6), 309 (15), 247 (16), 232 (14), 205 (18), 190 (35), 162 (28), 146 (30), 131 (10), 118 (60), 105 (100), 90 (26), 7 (40)
1	α,α-дикетон этилового эфира муравьиной кислоты		3' 40"	146 (100) - M ⁺ , 118 (36), 117 (18), 101 (28), 73 (94), 45 (30)
21	2-этил, -2-фенил бензоиламид-амид малоновой кислоты		19' 18"	310 (6), 282 (10), 266 (6), 205 (14), 190 (43), 162 (14), 146 (18), 131 (5), 118 (100), 105 (90), 90 (20), 77 (40)
17	Диамид 2-этил, 2-фенил-малоновой кислоты		17' 10" 16' 40"	206 (13) - M ⁺ , 190 (5), 162 (30), 146 (55), 131 (10), 118 (100), 90 (15), 77 (36)
д) неразложившееся соединение				
15	1-бензоил-3-ацетил-5-этил-5-фенил-БК			378 (5) - M ⁺ , 350 (10), 336 (3), 335 (7), 23 (7), 160 (5), 146 (31), 131 (12), 118 (17), 117 (18), 105 (100), 91 (5), 90 (15), 77 (60)

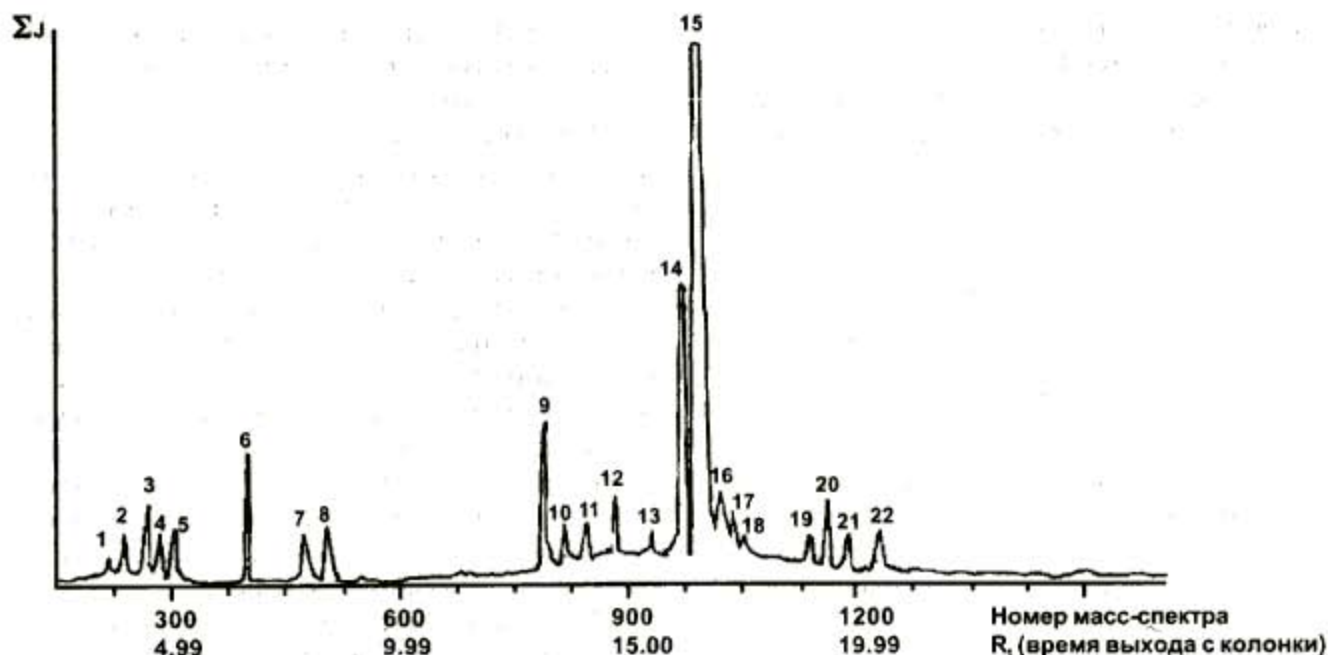


Рис. 2. Хроматограмма продуктов фотоллиза соединения I в этиловом спирте при облучении в течение 1 часа (запись по полному ионному току - ΣJ)

В зависимости от химической природы растворителя деструкция соединения I по направлениям "а-г" осуществляется в разной степени (см. табл. 5). Для полярного протонного растворителя, каким является этанол, направление деструкции "б" является доминирующим. Сравнимы-

ми являются процессы, сохраняющие циклическую форму БК (пути "а" и "б"), с процессами раскрытия гетероцикла по связям 1-6 и 1-2, причем деструкция по связи 1-6 энергетически выгодней, чем по связи 1-2.

Таблица 5

Количественная оценка выхода продуктов фотоллиза соединения I при облучении светом с $\lambda=254$ нм в течение 1 часа в различных растворителях, %

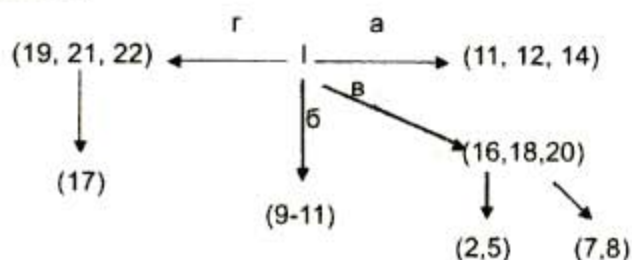
Условное обозначения соединений (номер хроматографического пика)	Растворители			Условное обозначения соединений (номер хроматографического пика)	Растворители		
	этанол	ТГФ	н-гексан		этанол	ТГФ	н-гексан
1	1,2	-	-	15	22,3	18,4	39,6
2	3,8	-	-	16	5,0	6,3	2,1
3	6,2	-	-	17	2,1	2,1	2,6
4	2,1	6,1	3,2	18	0,5	1,8	1,0
5	2,1	3,0	2,0	19	1,3	1,2	5,6
6	5,3	7,2	3,2	20	4,2	-	-
7	3,2	2,5	2,0	21	2,1	1,5	3,7
8	3,6	3,9	3,0	22	3,3	-	-
9	10,2	12,3	6,1	Σ	99,8	99,6	100,6
10	2,1	3,2	2,2	Σ_a	17,0	26,8	22,3
11	2,2	3,3	2,0	Σ_b	28,1	32,1	16,7
12	3,8	4,3	3,0	Σ_v	22,4	17,5	10,2
13	1,2	2,2	1,1	Σ_r	10,0	4,4	12,0
14	12,0	20,3	18,2				

В полярном апротонном растворителе, каким является ТГФ, процессы фотодеструкции соединения I, не связанные с раскрытием БК цикла,

доминируют. Аналогичная картина наблюдается для соединения I в неполярном растворителе (н-гексане). В этом случае процесс фотораспада

по связи 1-2 преобладает над процессом раскрытия цикла по связи 1-6.

Таким образом, общую картину фотодеструкции соединения I можно представить следующей схемой:



Эта схема фотолиза соединения I отличается от ранее изученных [8-12] только присутствием процесса "б" и отсутствием образования димера I по связи 5.5 после реализации направления "а".

Выводы

1. Найдена определенная аналогия между характером масс-спектрометрической фрагментации у производных БК и их деструкцией под воз-

действием УФ-облучения. Аналогия касается только процессов, не связанных с раскрытием гетероцикла у БК.

2. Показано, что фотолиз соединения I, осуществленный в различных по химической природе растворителях, протекает по направлениям, характерным для поведения производных БК в условиях термоллиза и гидролиза (при pH 6.3-12.5).

3. Природа органических растворителей оказывает заметное влияние на ход фотолитической деструкции. Доминируют процессы, не связанные с раскрытием барбитурового цикла. Впервые наблюдается процесс элиминирования бензильного заместителя у атома N₁, что подтверждается присутствием этилового эфира и самой бензойной кислоты, а также дибензоила в продуктах фотодегградации соединения I.

4. Кинетика реакции фотолитического разложения соединения I хорошо описывает изменение концентрации I в виде линейных зависимостей ($R_{\text{ост}} \approx 95$) от времени для различных растворителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клюев Н.А. Использование ХМС метода для идентификации примесных компонентов в промышленных образцах лекарственного препарата "Бензонал" // Хим. фарм. журнал. 1999. Т. 33. № 10. С.53-56.
2. Исследование тиопентал-натрия лиофилированного 0,5 и 1г для инъекции на наличие посторонних примесей / Клюев Н.А., Боковикова Т.Н., Горожанкин С.К., Герникова Е.П. // Хим. фарм. журнал. 1992. Т.26, №12. С.103-105.
3. Исследования препарата фентонила на содержание примесей родственных соединений / Боковикова Т.Н., Клюев Н.А., Горожанкин С.К., Стронува Л.А., Суранова А.В. // Хим. фарм. журнал. 1993. Т.27, № 7. С.58-60.
4. Евтушенко Н.С., Клюев Н.А. ХМС исследование качества исходного, промежуточных и конечного продукта синтеза N-(α-бромизовалерианы) мочевины // Хим. фарм. журнал. 1986. Т.20 № 8. С.1004-1009.
5. Клюев Н.А. Интерпретация примесных компонентов в фармацевтических препаратах // Аналитика и контроль. 1998. № 2(4). С.4-14.
6. Метелева Е.В. Исследование бензонала в химико-токсикологическом отношении // Дис. ... канд. фармацевт. наук. М., 1969. С.129.
7. Thoma V.K., Struve M. Stabilität von Barbitursäurederivaten in wäßrigen Lösungen // Deutsche Apotheker Zeitung. 1985. V.125, № 41. S.2062-2068.
8. Barton H., Mokrosz J., Bojarski J., Klimczak M. Photochemical Degradation of Barbituric Acid Derivatives // Pharmazie. 1980. V. 35, № 3, P.15-158.
9. Photochemical Degradation of Barbituric Acid Derivatives / Mokrosz J., Klimczak M., Barton H., Bojarski J. // Pharmazie. 1980. V. 35, № 4. P.205-208.
10. Barton H., Bojarski J. Photochemical degradation of Barbituric Acid Derivatives // Pharmazie. 1983. V.38, №9. P.630-631.
11. Hiroaki J., Hiroaki J. Photochemical reactions of barbituric acids // Tetrahedron. 1990. V.46, № 11. P.3781-3788.
12. Wolf Ch., Schmid R.W. Enhanced UV-detection of Barbiturates in HPLC analysis by on-line photochemical reaction // J. Liquid Chromatog. 1990. V.13, № 11. P.2207-2216.
13. Reisch J. Correlation between photochemical behaviour and mass. spectrometry // Gyogyszereszet. 1979. V.23, № 11. P.401-408.
14. Идентификация органических соединений / Шрайнер Р., Фьюзон Р., Кертин Д., Моррилл Т. М.: Мир, 1983. 704 с.
15. Семиохин И.А., Страхов Б.В., Осипов А.И. Кинетика химических реакций. М.: МГУ, 1995. 251 с.
16. Дельмон Б. Кинетика гетерогенных реакций. М.: Мир, 1972. 284 с.
17. Изучение продуктов восстановления антибиотика реумицина (6-метиллиримидо [5,4-е] [1,2,4] триази-5,7-диона / Осипов С.Е., Клюев Н.А., Сабурова Л.А., Адалин В.М. // Хим. природ. соедин. 1981. № 1. С.85-95.
18. Вульфсон Н.С., Заикин В.Г., Микая А.И. Масс-спектрометрия органических соединений. М.: Химия, 1986. 312 с.