

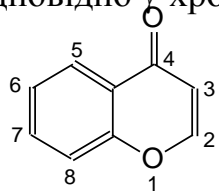
Методи синтезу, аналізу та застосування в медицині лікарських речовин, похідних конденсованих гетероциклів.

План

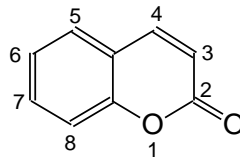
1. Синтез та аналіз лікарських речовин похідних бензопірану (неодикумарин)
2. Синтез та аналіз лікарських речовин похідних бензімідазолу (дібазол, омепразол)
3. Синтез та аналіз лікарських речовин похідних індолу (індометацин)
4. Синтез та аналіз лікарських речовин похідних хіноліну (нітроксолін, хінгамін, хіноцид, офлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин, цiproфлоксацину гідрохлорид)
5. Синтез та аналіз лікарських речовин похідних акридину (етакридину лактат)
6. Синтез та аналіз лікарських речовин похідних фенотіазину (хлорпромазину гідрохлорид, прометазину гідрохлорид, трифторперазину гідрохлорид, пропазин, етаперазин, етмозин)
7. Загальна характеристика лікарських речовин похідних бензодіазепіну (діазепам, оксазепам, нітразепам, хлорзепід, фенозепам)
8. Синтез та аналіз лікарських речовин похідних бензотіадіазину (гідрохлортіазид)
9. Синтез та аналіз лікарських речовин похідних пурину (ацекловір, меркаптопурин, кислота аденозинтрифосфорна, рибоксин)

1. Синтез та аналіз лікарських речовин похідних бензопірану (неодикумарин)

Похідні 1,4-бензопірану і 1,2-бензопірану, що містять кетогрупу, називають відповідно γ -хромон і кумарин:



γ - хромон

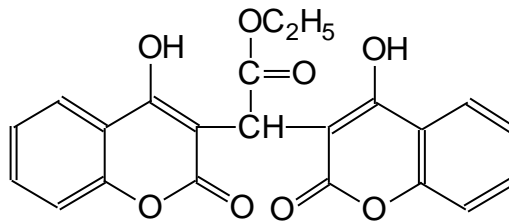


кумарин

У медичній практиці як антагоніст вітаміну К застосовується похідна кумарину – неодикумарин.

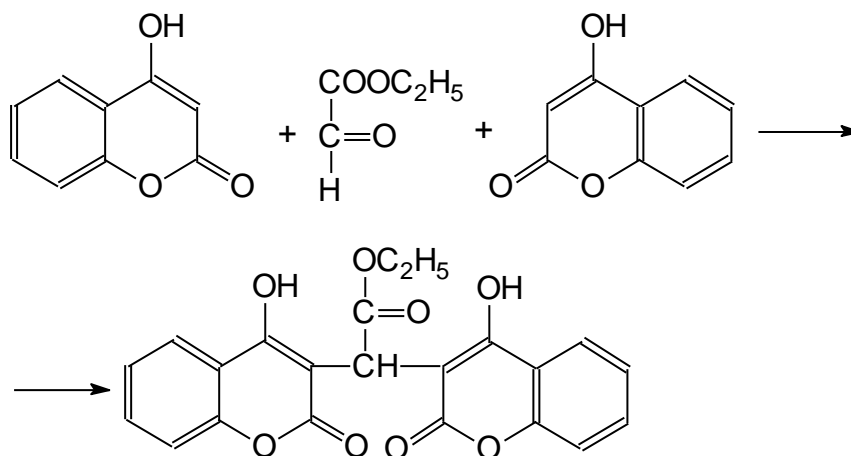
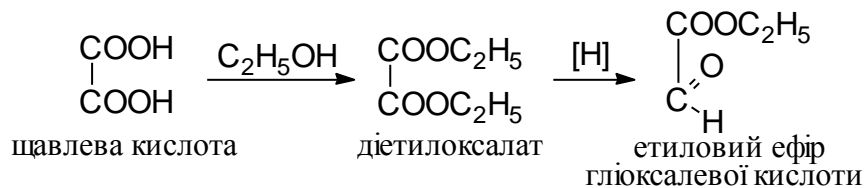
Неодикумарин (Neodicumarinum)

Ethyl biscoumacetate*



Етиловий ефір ди-(4-оксикумариніл-3)-оцтової кислоти

Здобування. Вихідним продуктом синтезу неодикумарину є 4-оксикумарин і етиловий ефір глюксалевої кислоти, який отримують зі щавлевої кислоти:

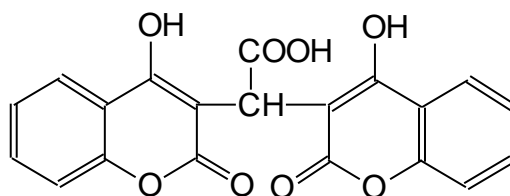


Властивості. Білий, іноді з ледь помітним кремовим відтінком кристалічний порошок без запаху. Дуже мало розчинний у воді, важко розчинний в ацетоні, мало розчинний у спирті й ефірі, розчинний у розчинах натрію гідроксиду.

Ідентифікація. 1. УФ- та ІЧ-спектроскопія.

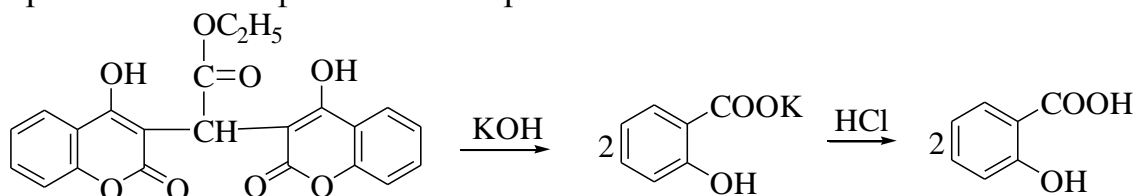
2. При взаємодії з феруму (III) хлоридом спиртовий розчин речовини забарвлюється в червоно-бурий колір.

3. При нагріванні з кислотою сульфатною концентрованою з'являється спочатку жовте, а потім оранжеве забарвлення. Розбавлення отриманого розчину водою призводить до утворення білого осаду – ди-(4-оксикумариніл-3)-оцтової кислоти:

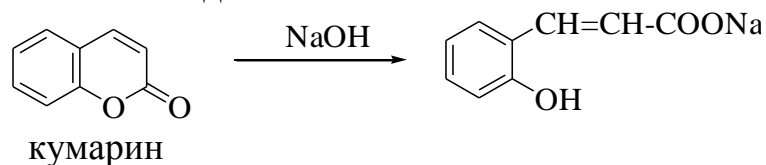


Отримана кислота утворює розчинні солі. Вміст пробірки ділять на дві частини: до однієї додають розчин натрію гідроксиду – утворюється розчин солом'яно-жовтого кольору; до іншої частини додають розчин аміаку – утворюється безбарвний розчин.

4. При сплавленні неодикумарину відбувається розрив лактонного циклу з утворенням саліцилат-іонів, які виявляють за реакцією з феруму (III) хлоридом – утворюється синьо-фіолетове забарвлення:



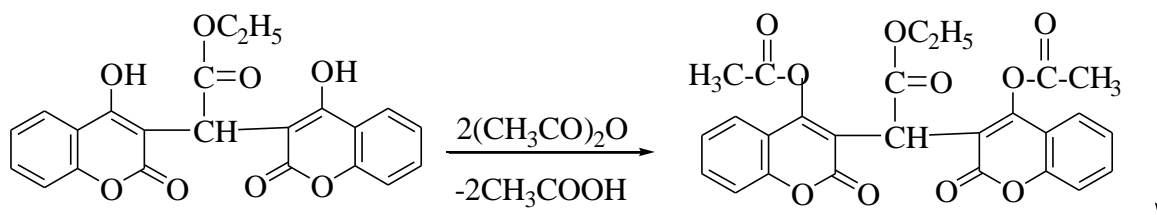
5. У менш жорстких умовах (дія дуже розведеного розчину натрію гідроксиду) лужний гідроліз призводить до утворення натрієвої солі *o*-гідроксикоричної кислоти, яку виявляють реакцією сполучення з діазотованою кислотою сульфаніловою або з іншими діазотованими амінами:



З'являється червоне-оранжеве або вишнево-червоне забарвлення (азобарвник).

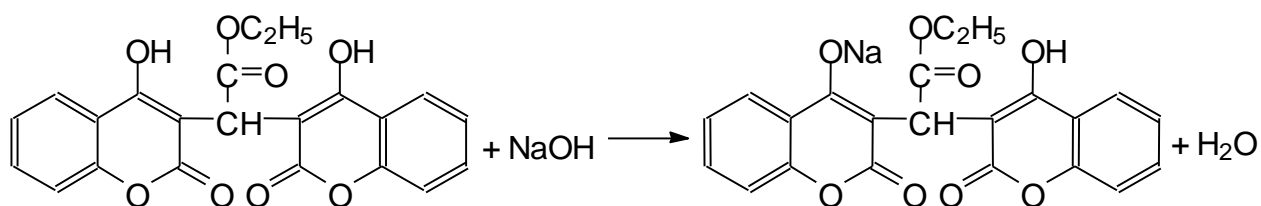
6. Залишок етилового ефіру підтверджують реакцією з розчинами йоду і натрію гідроксиду, в результаті якої утворюється жовтий осад йодоформу з характерним запахом.

7. Наявність фенольних гідроксилів підтверджують реакцією утворення діацетату неодикумарину, який ідентифікують за температурою плавлення:



Випробування на чистоту. Ди-(4-оксикумариніл-3)-оцтова кислота, яку визначають хроматографічно порівняно зі стандартним зразком.

Кількісне визначення. 1. Алкаліметрія, пряме титрування в середовищі нейтралізованого ацетону за змішаним індикатором, $s=1$:



Паралельно проводять контрольний досвід.

2. Гравіметрія; вагова форма – діацетат неодикумарину.

3. Метод ацетилювання (див. утворення діацетату). Надлишок оцтового ангідриду визначають алкаліметрично.

Зберігання. У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла і вологи.

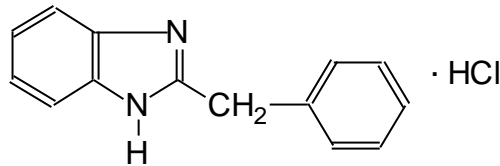
Застосування. Антикоагулянт непрямої дії; антивітамін групи К. Відхилення в дозуванні можуть викликати ускладнення - кровотечу, тому лікарський засіб вживають з обережністю.

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ПОХІДНИХ БЕНЗІМІДАЗОЛУ (ДИБАЗОЛ, ОМЕПРАЗОЛ).

До лікарських засобів цієї групи належать дибазол та омепразол.

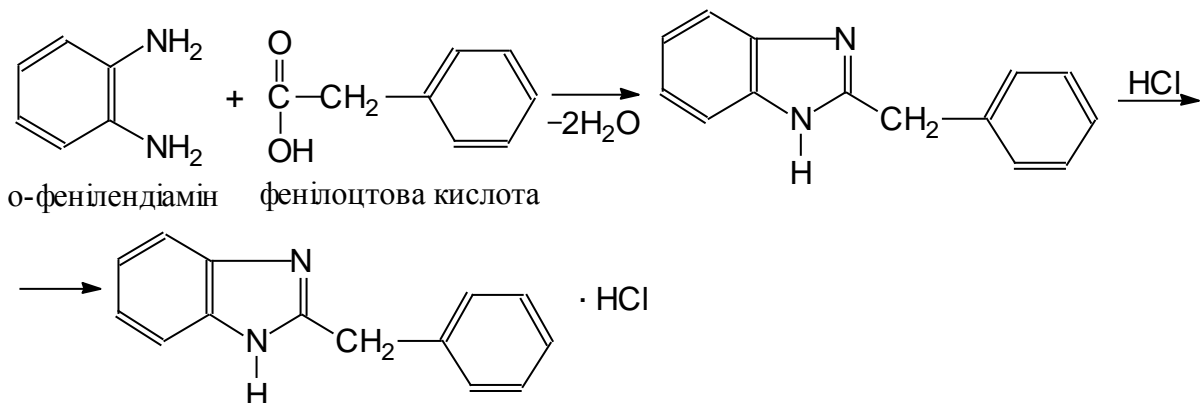
Дибазол (Dibazolium)

Bendazol*



2-Бензилбензімідазолу гідрохлорид

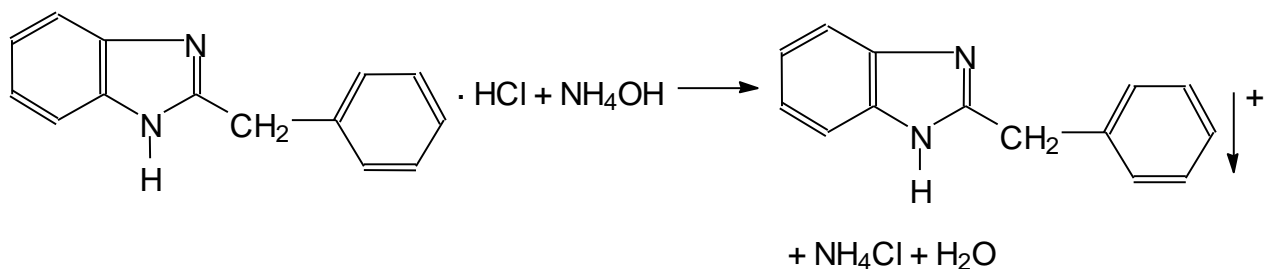
Здобування. Дибазол синтезують конденсацією *o*-фенілендіаміну з фенілоцтовою кислотою:

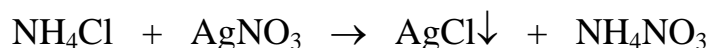


Властивості. Білий, іноді з ледь сіруватим чи жовтуватим відтінком кристалічний порошок, гірко-солоний на смак. Гігроскопічний. На відміну від інших гідрохлоридів важко розчинний у воді, легко розчинний у спирті і важко розчинний у хлороформі, мало розчинний в ацетоні, практично не розчинний у ефірі.

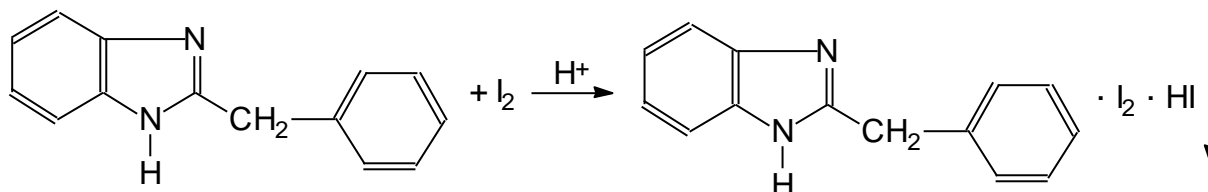
Ідентифікація. 1. УФ-спектроскопія.

2. Після осадження основи дибазолу аміаком у фільтраті визначають хлориди:





3. Наявність гетероциклічних атомів азоту зумовлює реакцію з розчином йоду в кислому середовищі - утворюється осад червонувато-сріблястого кольору (температура реакційної суміші не повинна перевищувати 25°C):

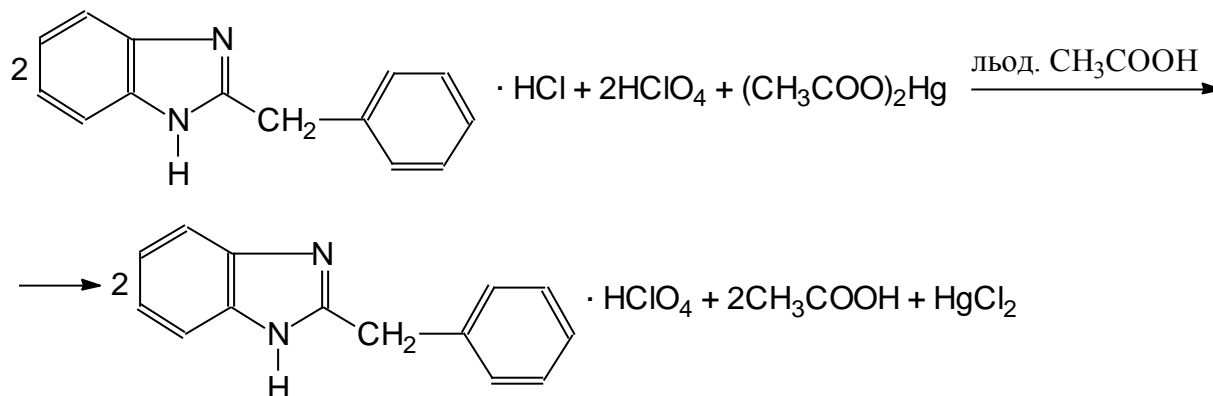


4. Субстанція взаємодіє зі спиртовим розчином кобальту нітрату з утворенням блакитного забарвлення.

5. В присутності хлороформу дибазол взаємодіє з розчином амонію ванадату в кислоті сірчаній концентрованій. Шар хлороформу поступово забарвлюється у вишневий колір.

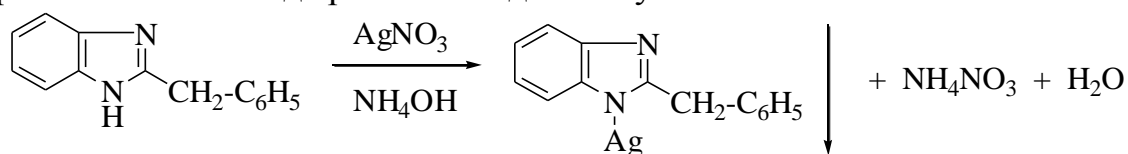
Випробування на чистоту. Специфічну домішку – *o*-фенілендіамін визначають реакцією з феруму (III) хлоридом у кислому середовищі - не повинно з'являтися рожеве забарвлення.

Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування в присутності ртуті (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s=1$:

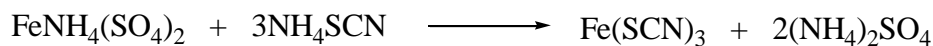
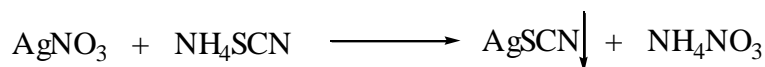
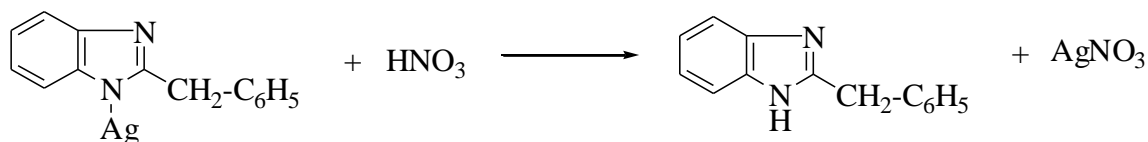


Паралельно проводять контрольний дослід.

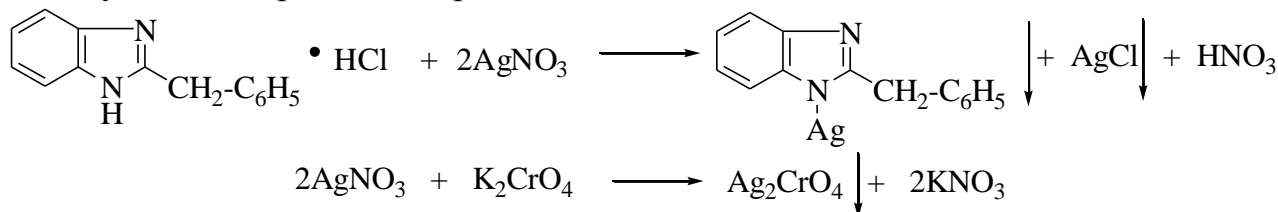
2. Тіоціанатометрія за замісником. При дії на спиртовий розчин субстанції розчином аргентуму нітрату концентрованим у присутності амонію гідроксиду утворюється білий осад срібної солі дибазолу:



Осад на фільтрі розчиняють в кислоті азотній. Еквівалентну кількість аргентуму нітрату, що утворилась, титрують розчином амонію тіоціанату, індикатор – феруму (III) амонію сульфат, $s = 1$:



3. Аргентометрія, пряме титрування в присутності ацетону та розчину натрію ацетату, індикатор – калію хромат, $s = 1/2$:

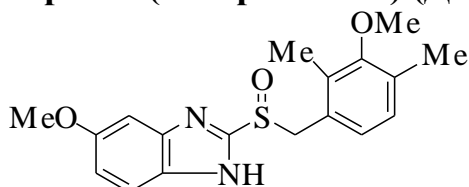


4. Алкаліметрія за зв'язаною кислотою хлористоводневою, $s = 1$.

Зберігання. У тарі, яка вберігає від дії світла та вологи.

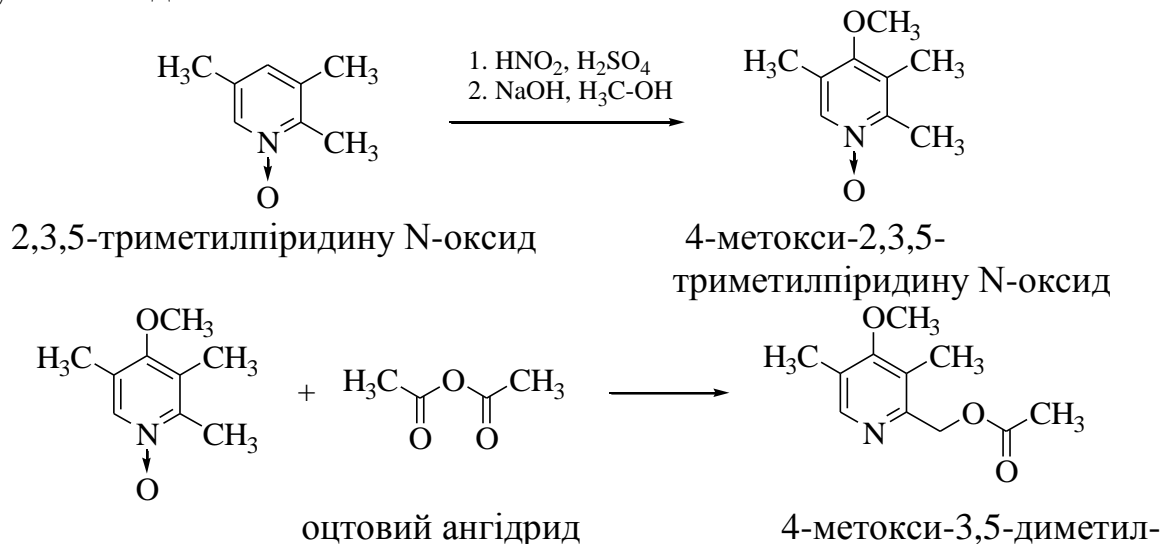
Застосування. Дибазол - синтетичний аналог папаверину. Застосовується як спазмолітичний засіб при спазмах кровоносних судин (при коронарній недостатності, гіпертонічних кризах, виразковій хворобі шлунка, спазмах кишечника) у вигляді таблеток по 0,02 г та ін'єкційних розчинів (1-2% підшкірно). Має гіпотензивну дію; останнім часом уживають як імуностимулятор.

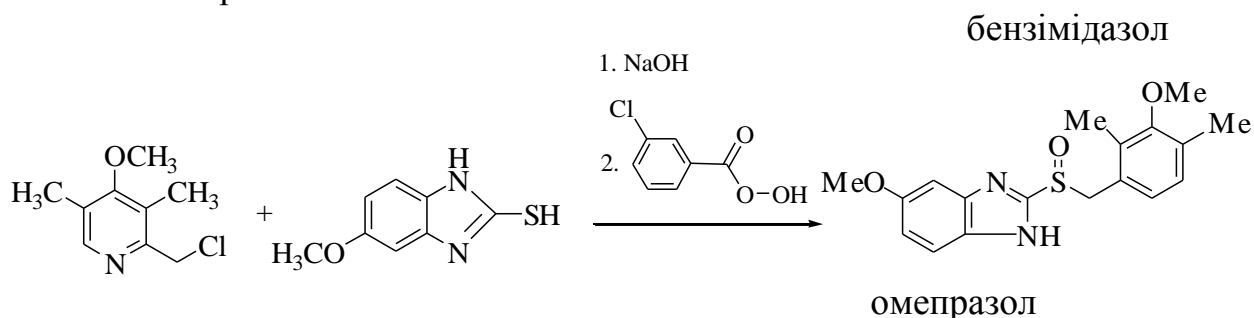
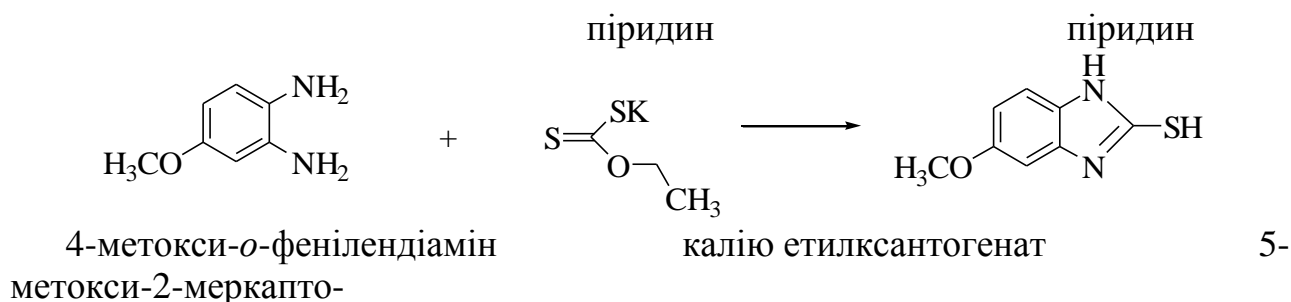
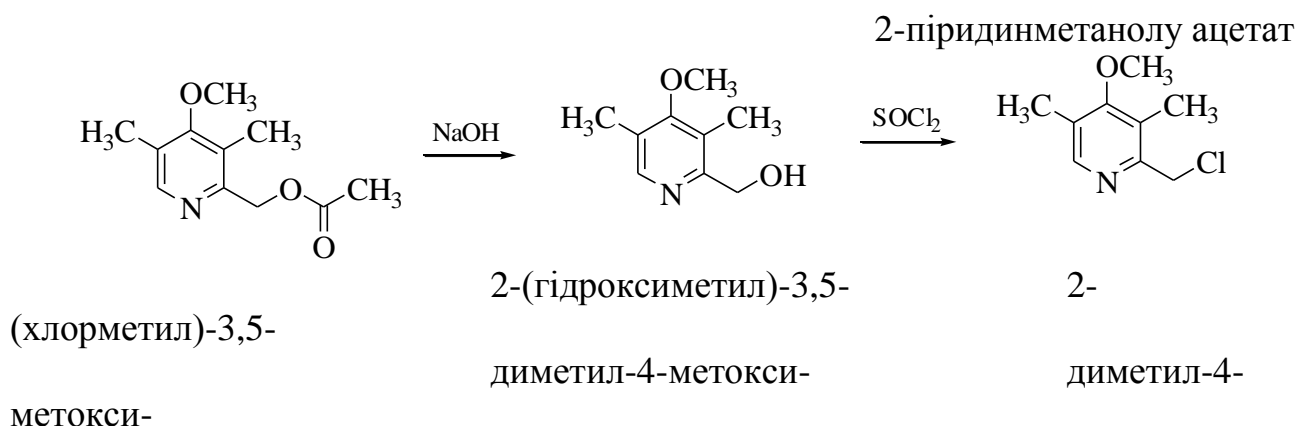
Омепразол (Omeprazolium) (ДФУ)



5-метокси-2-[(RS)-[(4-метокси-3,5-диметилпіридин-2-іл)метил]сульфініл]-1H-бензімідазол

Здобування. Здійснюють за схемою:





Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Дуже мало розчинний у воді, помірно розчинний у 96%-вому спирті і метанолі, розчинний у метиленхлориді. Розчиняється в розведених розчинах гідроксидів лужних металів. Виявляє поліморфізм.

Ідентифікація. За фізико-хімічними показниками: УФ- та ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

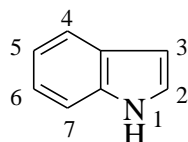
Кількісне визначення. Алкаліметрія, пряме титрування. Титрують розчином натрію гідроксиду в суміші води і спирту потенціометрично, $s = 1$.

Зберігання. У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії повітря і світла, при температурі від 2°C до 8°C.

Застосування. Проти виразковий засіб. Застосовують при виразці шлунку та дванадцятипалої кишки.

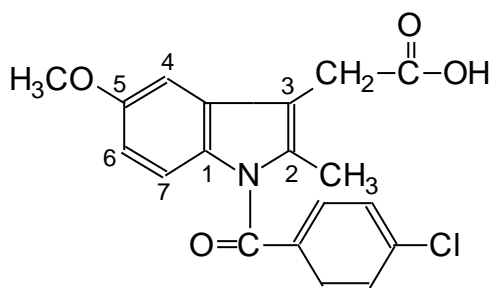
СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ПОХІДНИХ ІНДОЛУ (ІНДОМЕТАЦИН)

Індол (бензол[*b*]пірол) – конденсована гетероциклічна система, яка складається з двох кілець – пірольного і бензольного.



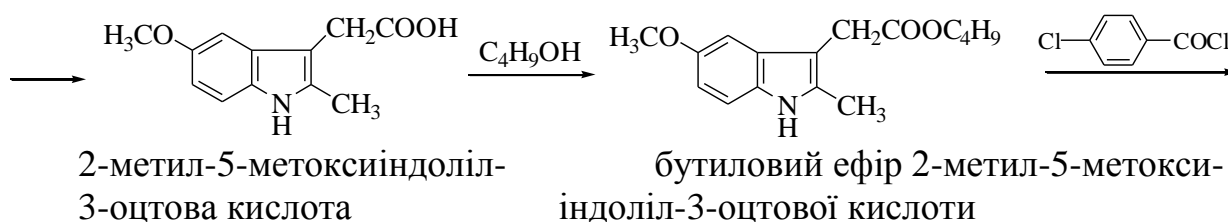
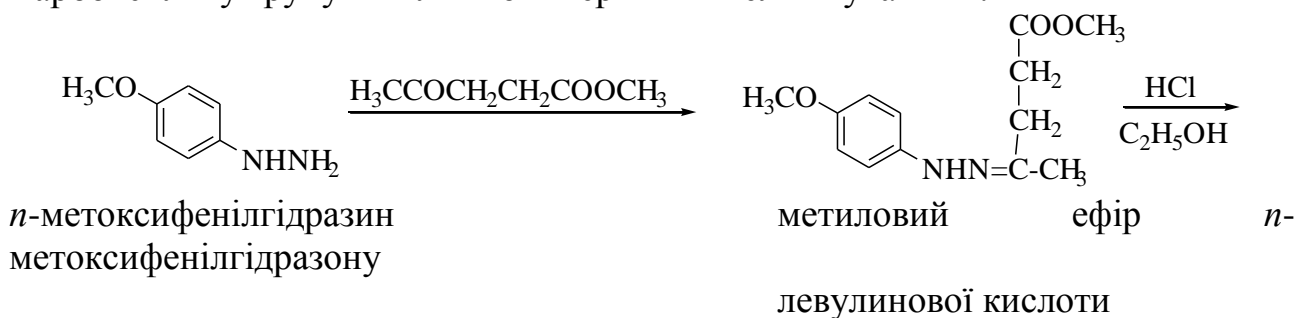
Серед похідних індолу, які застосовуються в медичній практиці, слід відзначити індометацин.

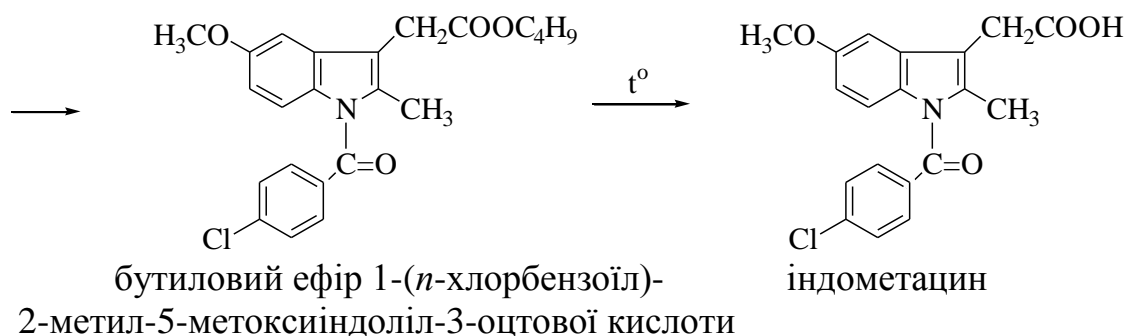
Індометацин (Indometacin)



[1-(4-Хлорбензоїл)-5-метокси-2-метиліндол-3-іл]оцтова кислота

Здобування. Синтезують індометацин конденсацією *n*-метоксифенілгідразину і метилового ефіру левулинової кислоти до гідрозону, який за умовами реакції Фішера перегрупується у похідне індолу з послідуною етерифікацією бутанолом і ацилуванням хлорангідридом *n*-хлорбензойної кислоти. Карбоксильну групу вивільняють термічним елімінуванням:

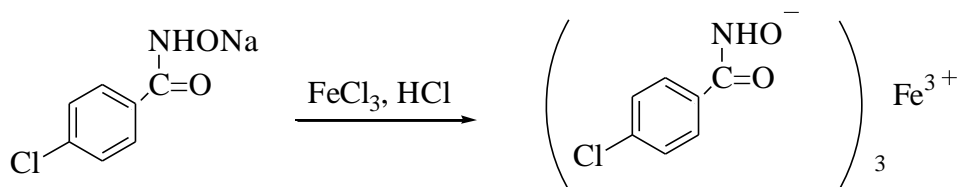
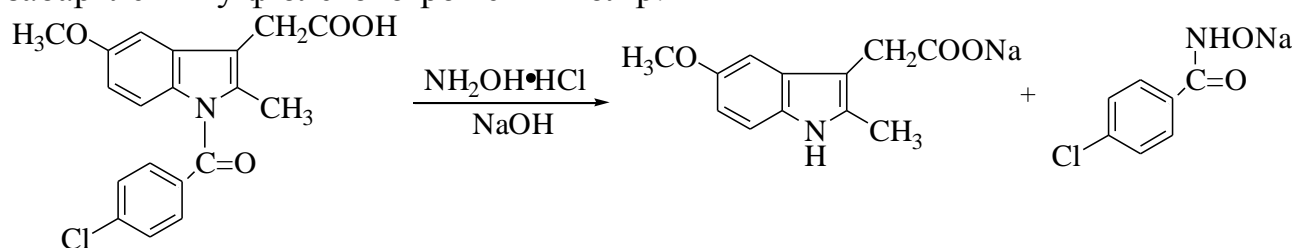




Властивості. Білий або світло-жовтий порошок без запаху. Практично не розчинний у воді, розчинний у хлороформі, дуже легко розчинний у спирті та ефірі. Розчиняється в розчинах гідроксидів лужних металів.

Ідентифікація. 1. За фізико-хімічними показниками: визначення температури плавлення, УФ- та ІЧ-спектроскопія.

2. Субстанція дає реакцію утворення феруму (III) гідроксамату, який забарвлений у фіолетово-рожевий колір:



3. При нагріванні спиртового розчину субстанції з розчином *n*-диметиламінобензальдегіду в кислоті хлористоводневій концентрованій утворюється сірувато-зелений осад, який при розчиненні в спирті забарвлює розчин у фіолетово-рожевий колір.

4. Карбоксильну групу виявляють за реакцією з розчином натрію гідрокарбонату; виділяються бульбашки газу.

5. Ковалентно зв'язаний хлор виявляють після мінералізації субстанції реакцією з розчином аргентуму нітрату.

Кількісне визначення. Алкаліметрія, пряме титрування в середовищі ацетону, насиченого азотом, індикатор – розчин – фенолфталеїну, $s = 1$. Паралельно проводять контрольний дослід.

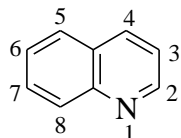
Зберігання. В захищеному від світла місці.

Застосування. Індометацин належить до похідних індолоцтової кислоти. Це один з найактивніших нестероїдних протизапальних засобів. Сильний інгібітор біосинтезу простагландинів. Має анальгетичну активність. Застосовується при ревматизмі, ревмокардиті, хворобі Бехтерева. Недолік - широкий спектр

побічної дії (диспепсія, шлункові кровотечі, ульцерогенна дія). Випускається в капсулах і драже по 0,025 г і у вигляді свічок по 0,05 г.

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ПОХІДНИХ ХІНОЛІНУ (НІТРОКСОЛІН, ХІНГАМІН, ХІНОЦИД, ОФЛОКСАЦИН, НОРФЛОКСАЦИН, ЛОМЕФЛОКСАЦИН, ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ ГІДРОХЛОРИД).

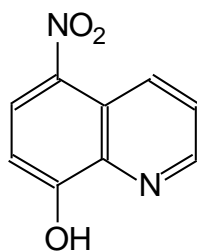
Хінолін – конденсована гетероциклічна система, яка складається з бензольного і піридинового цикла:



У медичній практиці найширше застосовують три ряди похідних хіноліну: похідні 8-оксихіноліну – антибактерійні, антисептичні засоби, зокрема нітроксолін; похідні 4-амінохіноліну – антималярійні засоби шизонтотропної дії, зокрема хінгамін; похідні 8-амінохіноліну – антималярійні засоби гаметотропної дії, зокрема хіноцид.

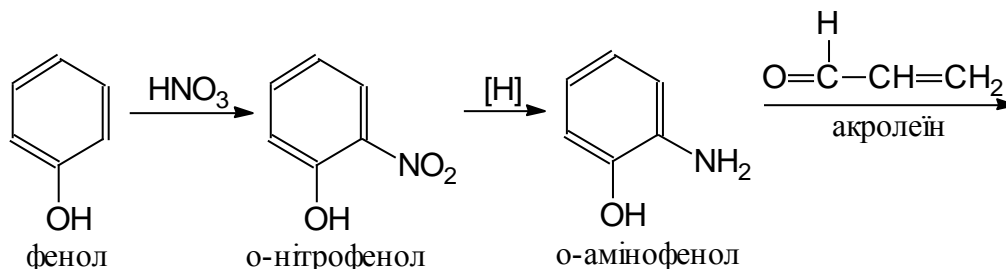
Нітроксолін (Nitroxolinum)

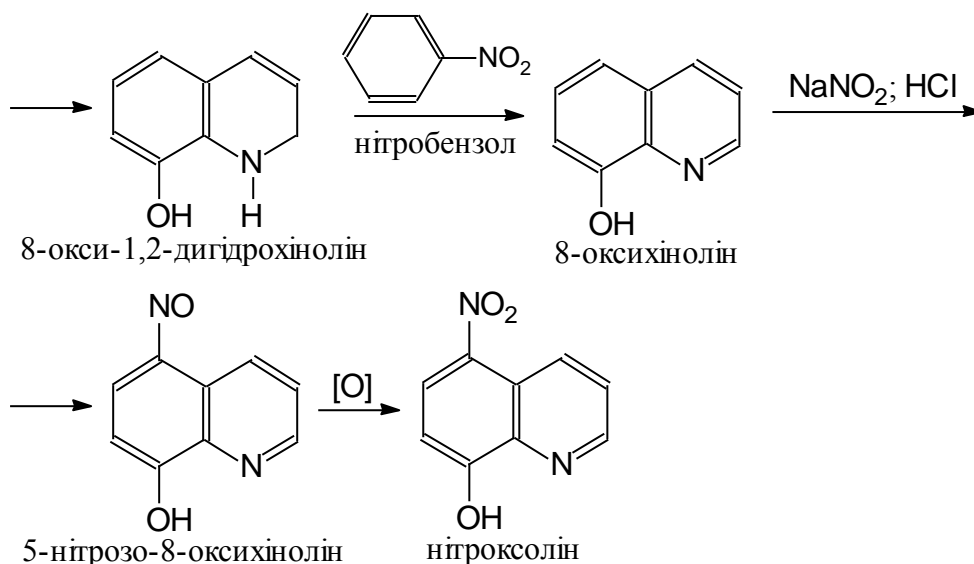
Nitroxoline*



5-Нітро-8-гідроксихінолін

Здобування. Як вихідний продукт використовують фенол, з якого послідовно отримують *o*-нітрофенол, потім *o*-амінофенол. Останній за методом Скраупа конденсують з акролеїном. Утворений 8-гідроксидигідрохінолін дегідрують до 8-гідроксихіноліну, який нітروزують, а потім окиснюють нітрозогрупу:



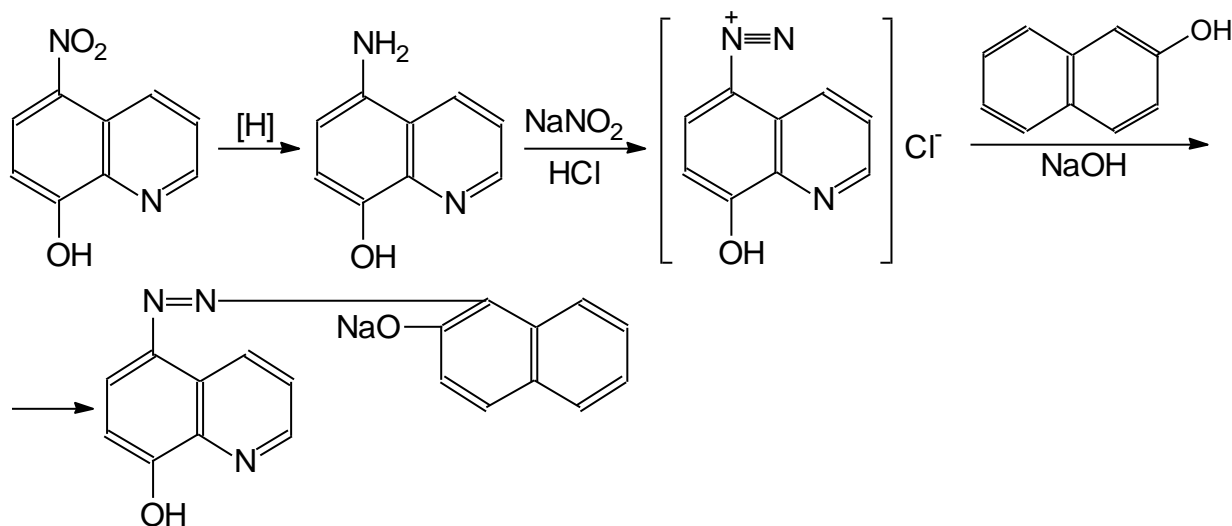


Властивості. Дрібнокристалічний порошок жовтого або сірувато-жовтого кольору, допускається ледь зеленкуватий відтінок. Практично не розчинний у воді.

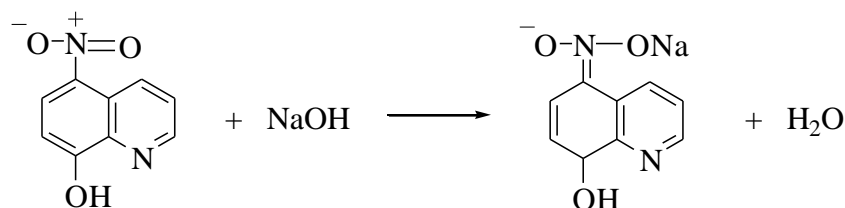
Ідентифікація. 1. УФ-спектроскопія.

2. З розчином феруму (III) хлориду утворюється чорно-зелене забарвлення.

3. Відновлюють нітрогрупу до аміногрупи і проводять реакції діазотування та азосполучення - утворюється азобарвник оранжево-червоного кольору:

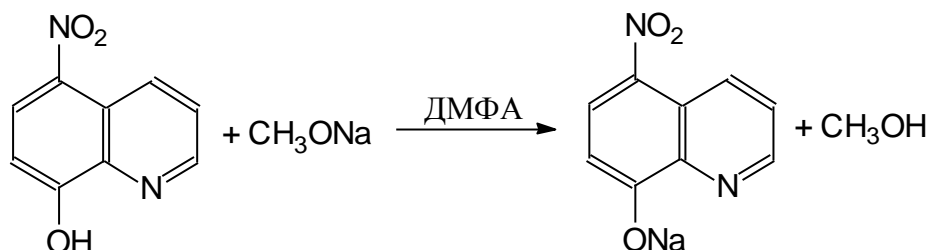


4. З розчином натрію гідроксиду нітросколін утворює червоно-оранжеве забарвлення:



Випробування на чистоту. 5,7-Динітро-8-оксихінолін і 5-нітрозо-8-оксихінолін визначають хроматографічно.

Кількісне визначення. 1. Алкаліметрія в неводному середовищі, пряме титрування. Наважку речовини розчиняють у ДМФА і титрують розчином натрію метилату від жовтого до синьо-зеленого забарвлення, індикатор – розчин тимолового синього в ДМФА, $s=1$:



Паралельно проводять контрольний дослід.

2. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування. Наважку речовини розчиняють у мурашиній кислоті і титрують розчином кислоти хлорної до жовтого забарвлення, індикатор – малахітовий зелений, $s=1$:



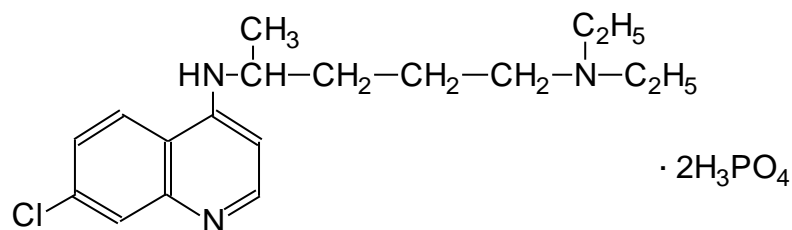
3. Нітритометрія після відновлення нітрогрупи до аміногрупи, $s = 1$.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Застосування. Антибактерійний засіб при інфекціях уrogenітального тракту (пієлонефрит, цистит та ін.) у вигляді драже по 0,05 г.

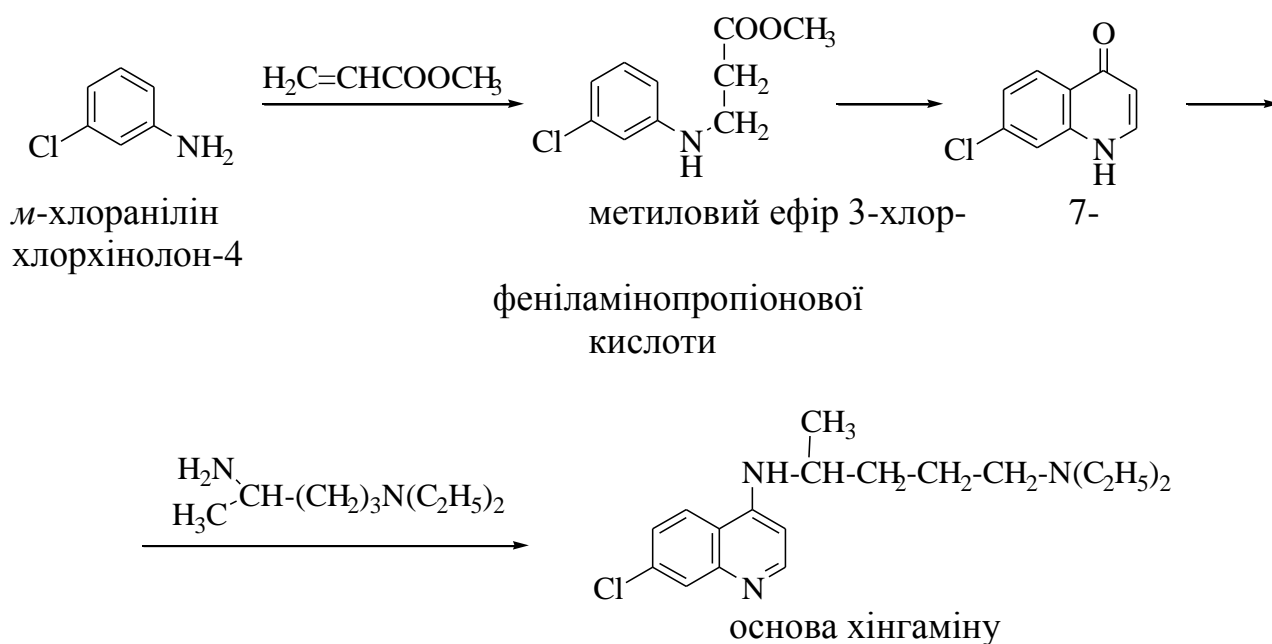
Хінгамін (Chingaminum)

Chloroquine diphosphate*



N^4 -(7-Хлорхінолін-4-іл)- N',N' -діетилпентан-1,4-діаміну дифосфат

Здобування. Синтезують із *m*-хлораніліну за схемою:



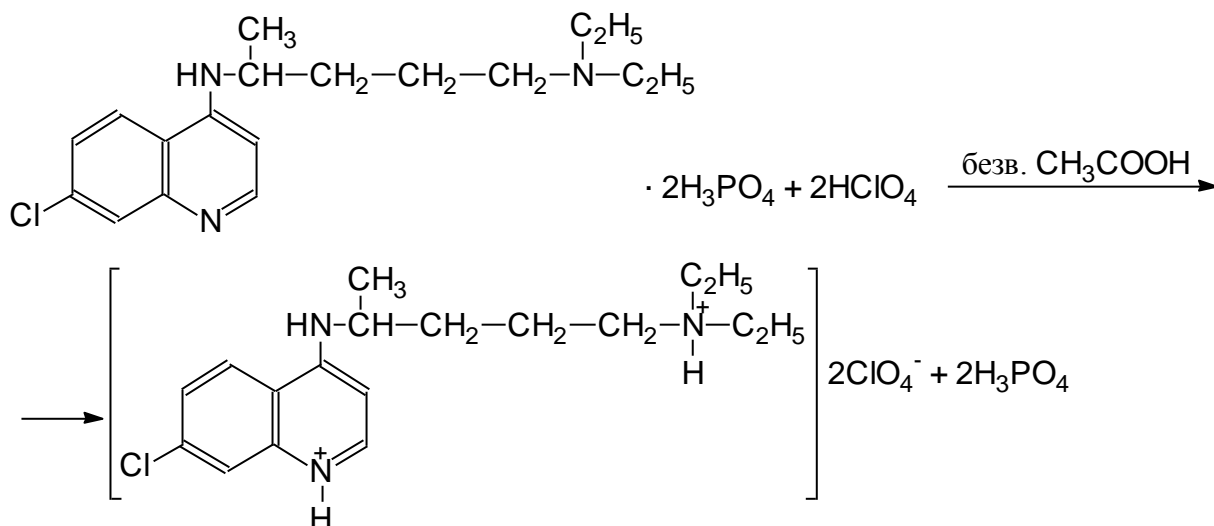
Властивості. Білий, іноді з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху або майже без запаху, гіркий на смак. На світлі поступово змінюється. Легко розчинний у воді, дуже мало розчинний у 95%-вому спирті, ефірі, хлороформі і бензолі.

Ідентифікація. 1. УФ-спектроскопія.

2. Утворення пікрату, який має жовте забарвлення і температуру плавлення 204,5-207°C.

3. Субстанція дає характерні реакції на фосфати після вилучення основи.

Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування потенціометрично, $s = 1/2$:

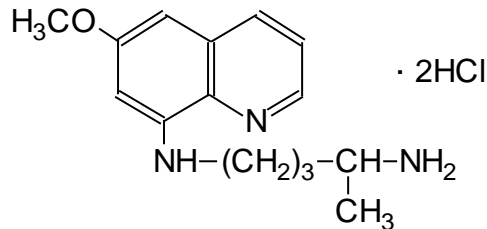


Зберігання. У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла.

Застосування. Як протималярійний засіб шизонтотропної дії; особливо ефективний при гострих приступах малярії.

Хіноцид (Chinocidum)

Quinocide*



6-Метокси-8-(4'-амінопентил)-амінохіноліну дигідрохлорид

Властивості. Оранжево-жовтий кристалічний порошок, гіркий на смак. Дуже легко розчинний у воді, важко розчинний в 95 %-вому спирті, практично не розчинний в ефірі, бензолі і ацетоні.

Ідентифікація. 1. При дії на водний розчин хіноциду калію дихроматом випадає осад світло-коричневого кольору, який швидко темніє на світлі (реакція на хінолінове ядро).

2. Субстанція дає характерну реакцію на хлориди.

Кількісне визначення. 1. Аргентометрія, пряме титрування, $s = 1/2$. Наважку речовини титрують розчином аргентуму нітрату в оцтово-кислому середовищі в присутності барію сульфату до зміни кольору від жовтуватого в зеленуватий, індикатор – варіаміновий синій. Кінець титрування встановлюють також потенціометрично. Як індикаторний електрод застосовують срібний дріт.

2. ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування в присутності ртуті (II) ацетату потенціометрично, $s = 1/2$.

Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла.

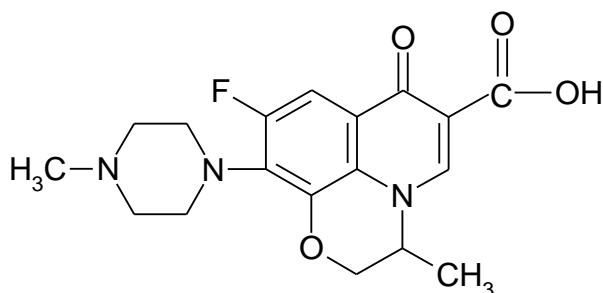
Застосування. Протималярійний засіб (при три- і чотириденній малярії). Не можна призначати одночасно з іншими лікарськими засобами, оскільки при цьому збільшується токсичність.

ФТОРХІНОЛОНИ.

До цієї групи лікарських засобів належать фторпохідні 3-хінолінкарбонової кислоти антимікробної дії.

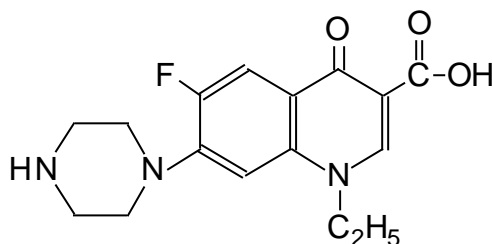
Офлоксацин (Ofloxacin*)

Таривід (Tarivid),
Зіноцин (Zinocin)



9-Фтор-2,3-дигідро-3-метил-10-(4-метил-1-піперазиніл)-7-оксо-7Н-піридо/
1,2,3-de/1,4-бензоксазинкарбонова кислота

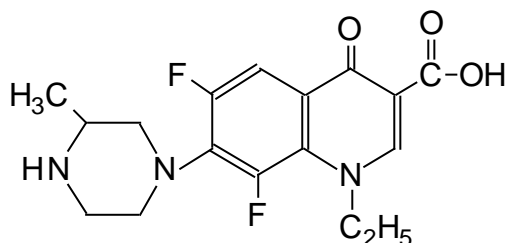
Норфлоксацин (Norfloxacin*)



1-Етил-6-фтор-1,4-дигідро-7-(1-піперазиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота

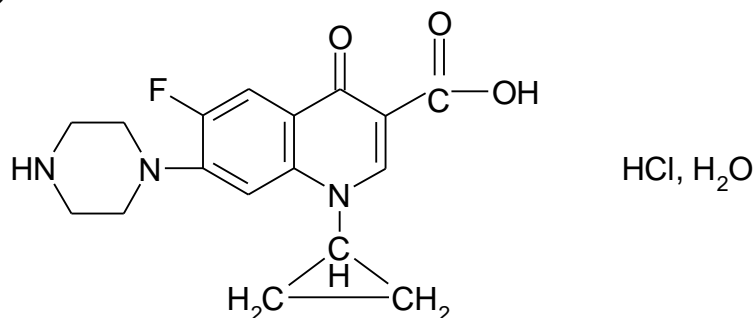
Ломефлоксацин (Lomefloxacin*)

Максаквін (Maxaquin)



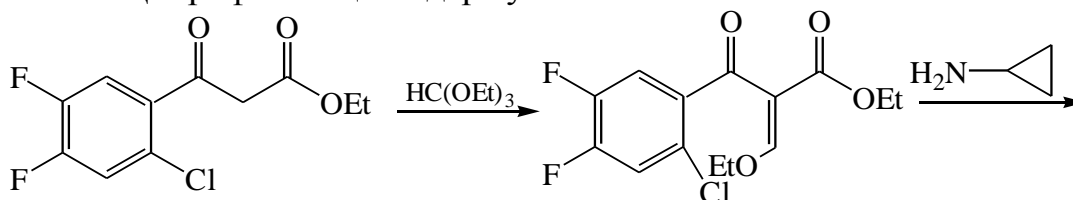
1-Етил-6,8-дифтор-1,4-дигідро-7-(3-метил-1-піперазиніл)-4-оксо-3-хінолін-
карбонова кислота

**Ципрофлоксацину гідрохлорид (Ciprofloxacini hydrochloridum) (ДФУ)
Ципробай(Ciprobay),
Цифран(Cifran)**



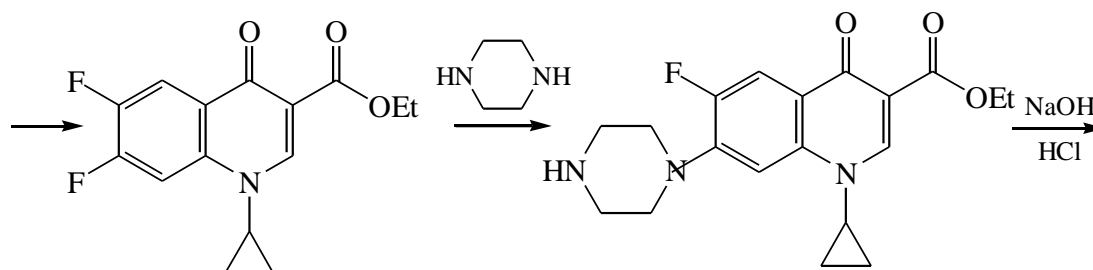
1-Циклопропіл-6-фтор-4-оксо-7-(піперазин-1-іл)-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти гідрохлорид

Здобування. Ципрофлоксацин одержують за схемою:



етиловий ефір 3-(2-хлор-4,5-дифторфеніл)-3-оксопропіонової етоксіакрілової кислоти

етиловий ефір 3-(2-хлор-4,5-дифторбензоіл)-3-оксопропіонової кислоти



етиловий ефір 1-циклопропіл-6,7-дифтор-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксохінолін-3-карбонової (піперазин-1-іл) кислоти

етиловий ефір 1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-7-(піперазин-1-іл)-хінолін-3-карбонової кислоти



Властивості. Блідо-жовті кристалічні порошки, норфлораксацин та ципрофлораксацин – гігроскопічні. Дуже мало або практично не розчинні у воді, мало розчинні в спирті та ацетоні. Норфлораксацин фоточутливий. Хлористоводневі солі офлораксацину та ципрофлораксацину розчинні у воді і практично не розчинні в спирті, ацетоні та метиленхлориді.

Ідентифікація. 1. ІЧ-спектроскопія.

2. Хлористоводневі солі дають реакції на хлориди.

3. Гетероциклічний атом азоту визначають реакціями із загальними алкалоїдними реактивами (розчин калію йодвісмутату, пікринова кислота та ін.).

4. Фтор визначають після мінералізації (див. фторурацил).

Кількісне визначення. 1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування потенціометрично, $s = 1$.

2. Хлористоводневі солі визначають методом рідинної хроматографії.

Зберігання. У добре закупореній тарі, у захищеному від дії світла місці.

Застосування. Усі фторхінолони активні до більшості грамнегативних мікроорганізмів, багатьох штамів стафілококів, леглонел, мікоплазм, хлакупрумуй. Активність збільшується в ряду офлораксацин – норфлораксацин – ципрофлораксацин – ломефлораксацин.

Норфлораксацин активний відносно деяких грампозитивних мікроорганізмів і мікроорганізмів, які продукують бета-лактамази.

Заміна етильного радикалу в норфлораксацині на циклопропільний призводить до збільшення активності речовини в 3-8 разів. Порівняно з іншими речовинами цього ряду ломефлораксацин має вищий ступінь всмоктування, краще проникає в тканини і органи. Стійка концентрація в плазмі зберігається при одноразовому щоденному прийомі.

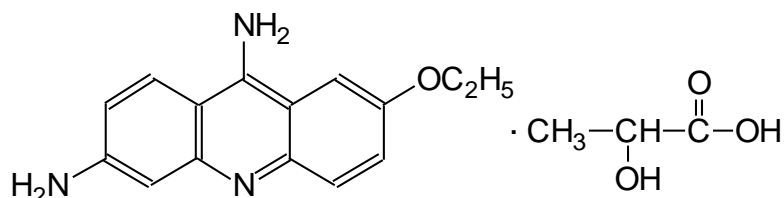
Усі речовини випускають у вигляді таблеток по 0,2 і 0,4 г. Ципрофлораксацин випускають у вигляді 0,2% розчину у флаконах для інфузій по 50 мл і 100 мл (100 або 200 мг) і 1% розчину в ампулах (концентрат, що підлягає розведенню).

Застосовують препарати при інфекціях дихальних шляхів, шкіри і м'яких тканин, кісток і суглобів, шлунково-кишкового тракту, післяопераційних інфекціях, інших гнійно-запальних процесах.

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ПОХІДНИХ АКРИДИНУ (ЕТАКРИДИНУ ЛАКТАТ).

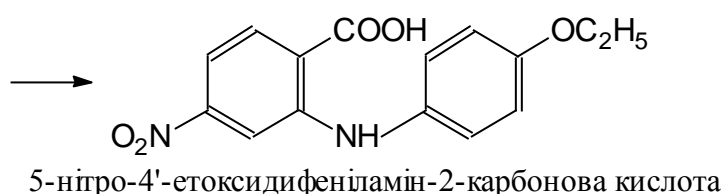
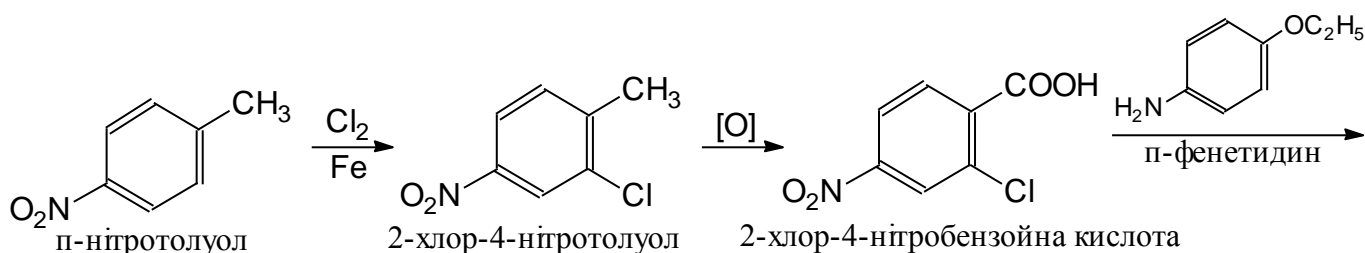
У медичній практиці застосовують антисептичний засіб етакридину лактат.

Етакридину лактат (Aethacridini lactas)

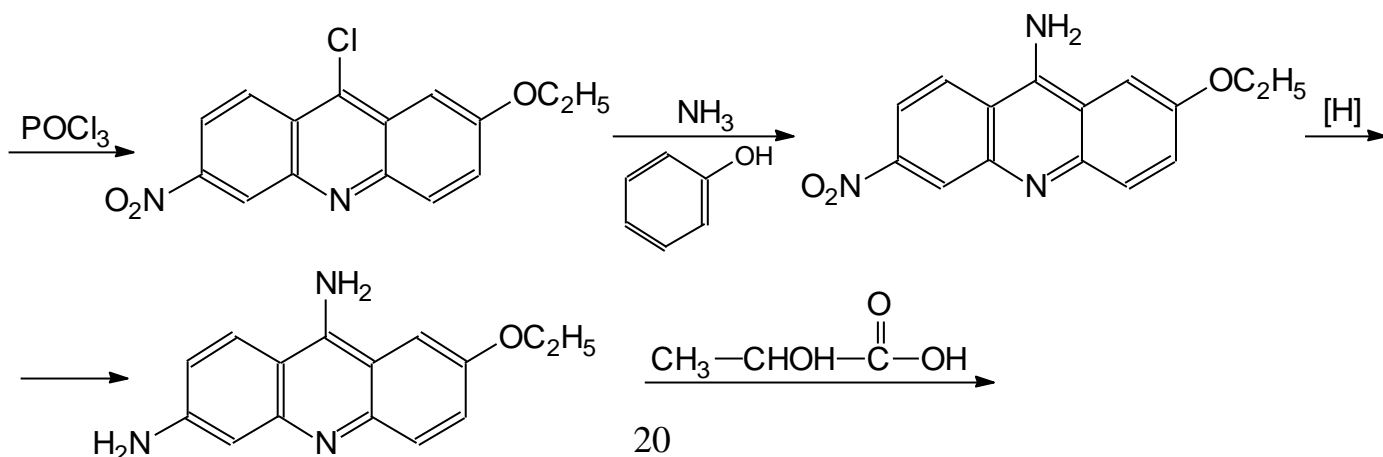


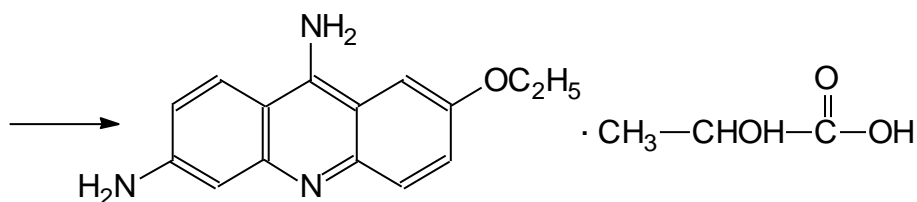
7-Етоксиакридину-3,9-діаміну(2RS)-2-гідроксипропаноат

Здобування. Синтез речовини складається з двох стадій. Спочатку отримують похідне дифеніламін-2-карбонової кислоти:



Потім замикають цикл, діючи фосфору трихлороксидом і отримують похідне 9-хлоракридину, яке амінують у безводному середовищі в присутності фенолу. Після відновлення нітрогрупи отримують похідне акридину, яке взаємодією з молочною кислотою перетворюють у лактат:





Властивості. Жовтий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Мало розчинний у холодній воді і спирті, практично не розчинний в ефірі, розчинний в метиленхлориді.

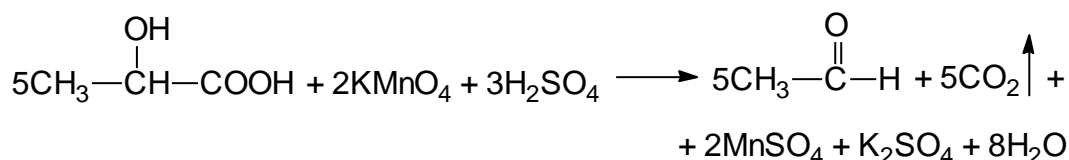
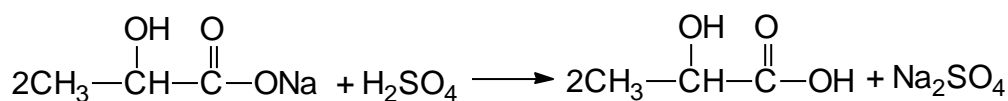
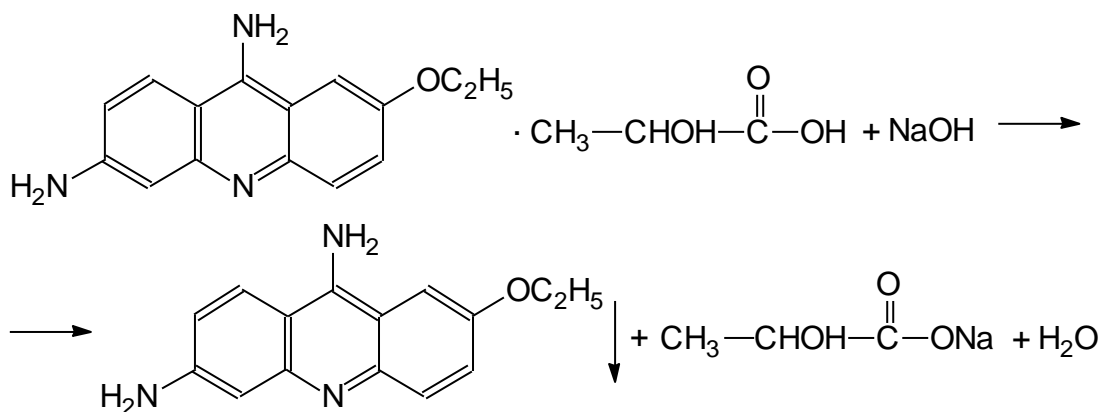
Ідентифікація. 1. ІЧ-спектроскопія.

2. Водний розчин етакридину лактату має жовтий колір і зелену флуоресценцію, яка зникає при додаванні розчину кислоти хлористоводневої.

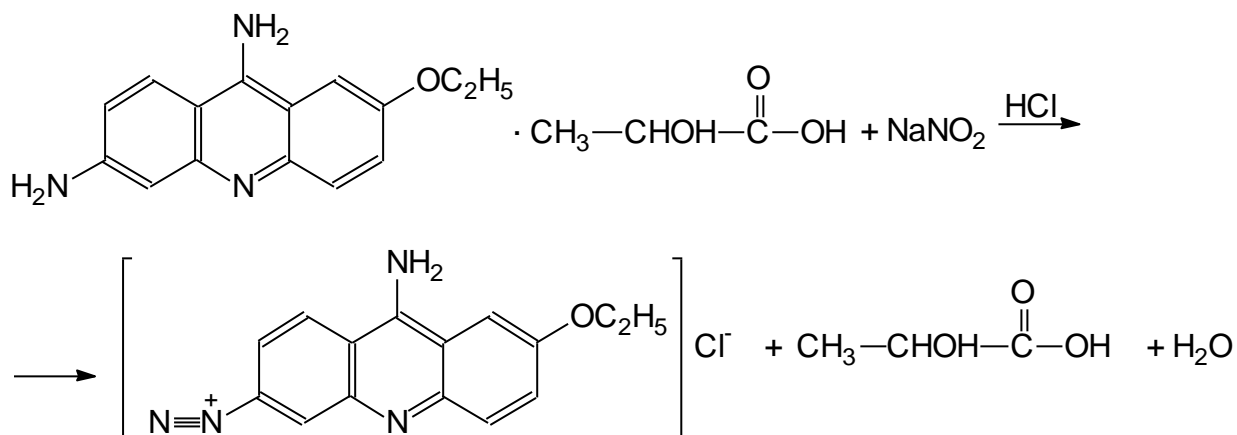
3. При взаємодії субстанції з розчинами кобальту хлориду та калію феріціаніду спостерігається зелене забарвлення.

4. При підлужуванні розчину субстанції виділяється основа етакридину жовтого кольору, а у фільтраті, підкисленому кислотою сульфатною розведеною визначають кислоту молочну (див. ідентифікацію).

5. Залишок кислоти молочної можна визначити у фільтраті за знебарвленням розчину калію перманганату в кислому середовищі та за запахом оцтового альдегіду:



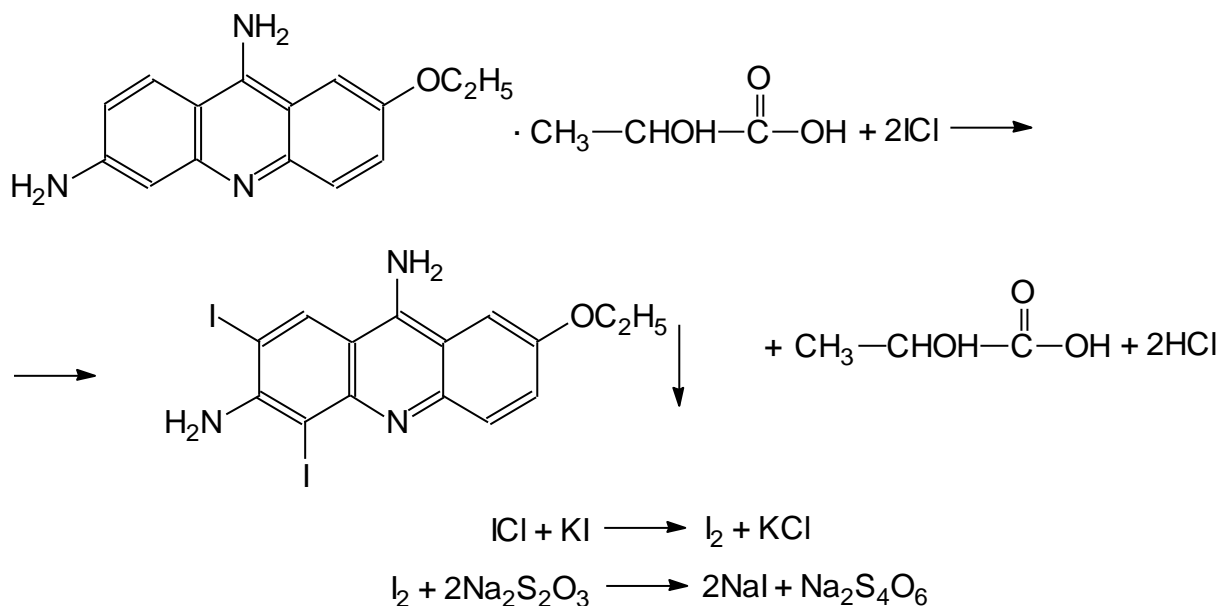
6. З розчином натрію нітриту в кислому середовищі етакридину лактат утворює сіль діазонію вишнево-червоного кольору:



7. З 0,1 М розчином йоду субстанція утворює осад синьо-зеленого кольору, розчинний в 95%-вому спирті.

Кількісне визначення. 1. Ацидиметрія в неводному середовищі після розчинення субстанції в суміші кислоти мурашиної безводної та оцтового ангідриду, пряме титрування, потенціометрично, $s = 1$.

2. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1/2$.



Паралельно проводять контрольний дослід.

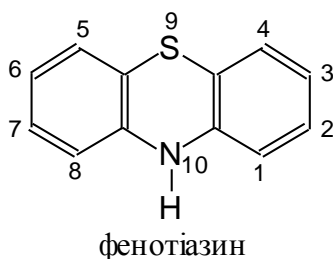
2. Вміст етакридину лактату можна визначити також фотоколориметричним методом, використовуючи реакцію утворення забарвленої солі діазонію.

Зберігання. У добре закупореній тарі.

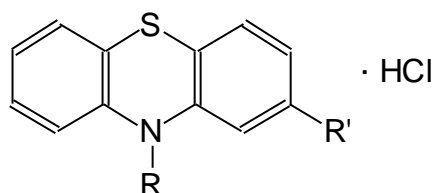
Застосування. Антисептичний засіб.

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ПОХІДНИХ ФЕНОТІАЗИНУ (ХЛОРПРОМАЗИНУ ГІДРОХЛОРИД, ПРОМЕТАЗИНУ ГІДРОХЛОРИД, ТРИФТОРПЕРАЗИНУ ГІДРОХЛОРИД, ПРОПАЗИН, ЕТАПЕРАЗИН, ЕТМОЗИН).

Фенотіазин сам є лікарською речовиною, яка має антигельмінтну та місцевоанестезуючу дію.

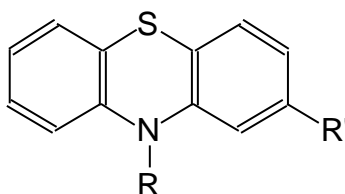


Лікарські речовини, похідні фенотіазину, мають загальну формулу:



Залежно від характеру замісника в положенні 10 похідні фенотіазину виявляють різну фармакологічну дію. Так, наприклад, 10-алкілпохідні (аміназин, дипразин, пропазин, трифтазин) застосовують як нейролептичні та антигістамінні засоби, а 10-ацилпохідні (етмозин, нонахлазин) ефективні при лікуванні серцево-судинних захворювань.

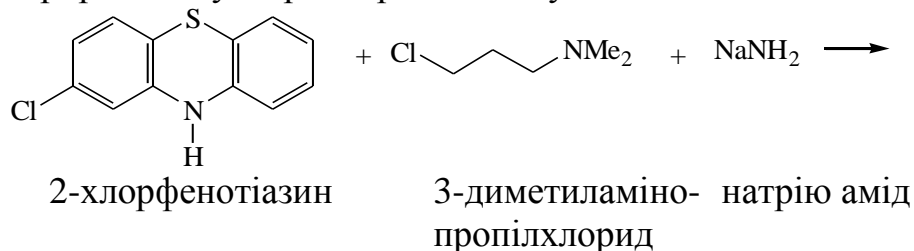
Лікарські речовини – похідні фенотіазину

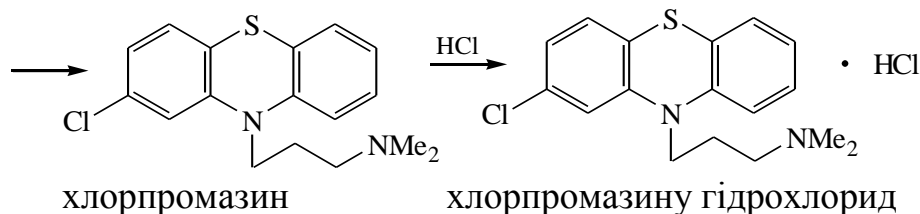


Лікарська речовина	R	R'
1	2	3
Хлорпромазину гідрохлорид (ДФУ) Chlorpromazini hydrochloridum Аміназин Aminazinum	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{N}}}-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ 2-хлор-10-(3'- диметиламінопропіл)- фенотіазину гідрохлорид	Cl

Прометазину гідрохлорид (ДФУ) Promethazini hydrochloridum Дипразин Diprazinum	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl} \end{array}$ (2RS)-N,N-диметил-1-(10H-фенотіазин-10-іл)пропан-2аміну гідрохлорид	—
Трифторперазину гідрохлорид (ДФУ) Trifluoperazini hydrochloridum Трифтазин Triphthazinum	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{CH}_3 \cdot 2\text{HCl}$ 10-[3'-(4-метилпіперазин-1-іл)-пропіл]-2-(трифторметил)-10H-фенотіазину дигідрохлорид	CF ₃
Пропазин Propazinum Promazine hydrochloride*	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl} \end{array}$ 10-(3'- диметиламінопропіл)-фенотіазину гідрохлорид	—
Етаперазин Aethaperazinum Perphenazine hydrochloride*	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{OH} \cdot 2\text{HCl}$ 2-хлор-10-[3-(1"-β-оксиетилпіперазин-ніл-4")-пропіл]-фенотіазину дигідрохлорид	Cl
Етмозин Aetmozinum Moracizin hydrochlorid*	$-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$ 2-карбетоксиаміно-10-(3'-морфоліно-пропіоніл)-фенотіазину гідрохлорид	

Здобування. Хлорпромазину гідрохлорид синтезують за схемою:

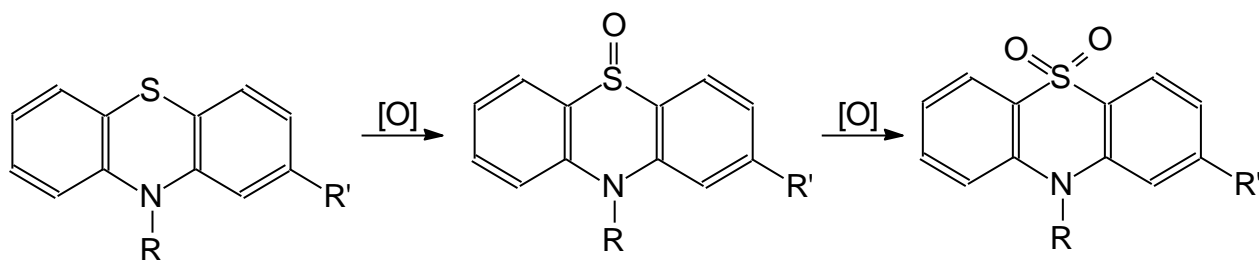




Властивості. Білі або з ледь жовтуватим чи рожевим відтінком кристалічні порошки. Дуже легко або легко розчинні у воді, легко розчинні або розчинні в спирті, практично не розчинні в ефірі. Трифторперазину гідрохлорид гігроскопічний.

Ідентифікація. 1. ІЧ- та УФ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Завдяки наявності атому сірки похідні фенотіазину легко окиснюються. Для окиснення фенотіазинів використовують сірчану кислоту концентровану, бромну воду, кислоту нітратну, феруму (III) хлорид та ін., при цьому утворюються забарвлені продукти. Зазначені реакції малоспецифічні. Продукти окиснення мають червоне, вишнево-червоне, червоно-оранжеве, малинове забарвлення. Залежно від умов утворюється суміш продуктів окиснення: наприклад, 9-S-оксид і 9,9-S-діоксид:



Згідно ДФУ окиснення проводять кислотою нітратною концентрованою, при цьому прометазину гідрохлорид утворює оранжеве забарвлення та оранжево-червоний осад; трифторперазину гідрохлорид – темно-червоне забарвлення, яке переходить у блідо-жовте.

3. Найбільш специфічним серед перерахованих реактивів є бромна вода, з якою субстанції утворюють:

трифторперазину гідрохлорид – червоне забарвлення (ДФУ);

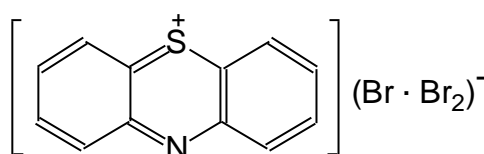
хлорпромазину гідрохлорид – прозорий світло-малиновий розчин;

прометазину гідрохлорид – каламутний темно-вишневий розчин з зависсю;

пропазин – прозорий коричнево-червоний розчин;

етмозин – спочатку світло-бузковий, а потім яскраво-фіолетовий розчин.

Вважають, що забарвлені продукти обумовлені утворенням пербромпохідних фенотіазину:



4. З кислотою сульфатною концентрованою утворюють:

хлорпромазину гідрохлорид – малинове забарвлення;
прометазину гідрохлорид – червоне або червоно-оранжеве забарвлення;
пропазин – червоно-оранжеве забарвлення.

5. Трифторперазину гідрохлорид згідно ДФУ ідентифікують за температурою плавлення малеата, яка повинна бути близько 192°C.

6. Хлористоводневі солі дають характерні реакції на хлориди.

7. Похідні фенотіазину за рахунок наявності атома гетероциклічного азоту утворюють осаді із загальноалкоголідними реактивами.

8. Реакція осадження основ з розчинів лікарських речовин під дією натрію гідроксиду. Осади відфільтровують, а у фільтраті визначають хлориди.

9. Сірку у фенотіазиновому циклі визначають після мінералізації (суміш натрію карбонату і натрію нітрату) розчином барію хлориду.

Випробування на чистоту. При дослідженні доброякісності субстанцій визначають вихідні продукти синтезу: фенотіазин, 2-хлорфенотіазин, а також органічні домішки.

Кількісне визначення. 1. Алкаліметрія у суміші спирту та 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування, $s = 1$ (ДФУ).

2. Ацидиметрія в неводному середовищі. Титрують кислотою хлорною в присутності ртуті (II) ацетату. Як індикатори використовують: у середовищі ацетону – метиловий оранжевий; у середовищі льодяної оцтової кислоти – кристалічний фіолетовий.

3. Алкаліметрія в присутності хлороформу, стехіометричне відношення залежить від кількості молекул зв'язаної кислоти.

4. Визначення азоту після мінералізації кислотою сульфатною (розчин аміназину для ін'єкцій).

5. Цериметрія.

6. Йодометрія, йодохлорометрія.

7. Спектрофотометрія.

8. Фотоколориметрія.

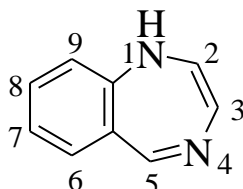
Зберігання. З урахуванням їх гігроскопічності і здатності легко окиснюватися – у банках із темного скла, щільно закритих пробками, залитих парафіном, у сухому, захищеному від світла місці.

Необхідно суворо дотримуватися техніки безпеки при роботі з лікарськими речовинами, похідними фенотіазину, тому що вони легко проникають в організм через дихальні шляхи, шкіру і слизові оболонки, викликаючи при цьому алергічні реакції (сверблячку, набряки, зниження артеріального тиску). *Працювати під тягою, в гумових рукавичках! Руки мити холодною водою, злегка підкисленою (без мила).*

Застосування. Похідні фенотіазину мають більш або менш виражену нейролептичну і седативну дію. Застосовують їх для лікування психічних захворювань; дипразин – антигістамінний засіб. Похідні фенотіазину, що мають ацильний замісник у положенні 10 (етмозин), використовують як спазмолітичні й антиаріtmічні засоби.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ПОХІДНИХ БЕНЗОДІАЗЕПІНУ (ДІАЗЕПАМ, ОКСАЗЕПАМ, НІТРАЗЕПАМ, ХЛОРЗЕПІД, ФЕНОЗЕПАМ).

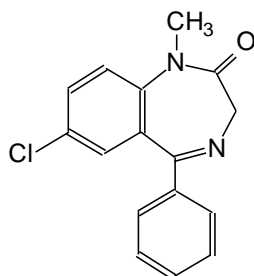
Бензодіазепін – гетероциклічна система, що включає ядро бензолу і семичленний гетероцикл – 1,4-діазепін:



Похідні бензодіазепіну мають транквілізуючу (заспокійливу) дію.

Діазепам (Diazepamum) (ДФУ)

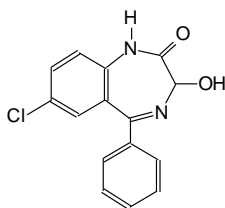
Sibazonum, Seduxen, Valium



7-Хлор-1-метил-5-феніл-2,3-дигідро-1*H*-1,4-бензодіазепін-2-он

Оксазепам (Oxazepam) (ДФУ)

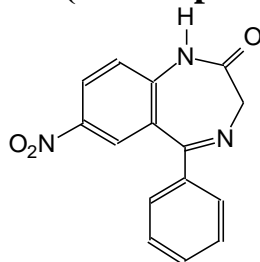
Nozepamum, Tazepam



7-Хлор-3-гідрокси-5-феніл-1,3-дигідро-2*H*-1,4-бензодіазепін-2-он

Нітразепам (Nitrazepamum) (ДФУ)

Radedorm, Eunoclin



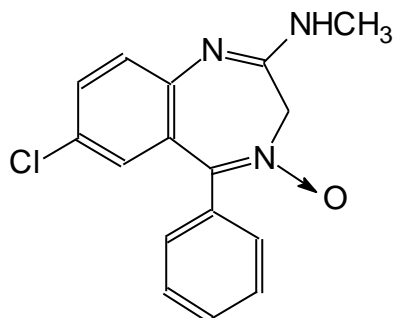
7-Нітро-5-феніл-1,3-дигідро-2*H*-1,4-бензодіазепін-2-он

Хлозепід (Chlozepidum)

Chlordiazepoxide*

Elenium

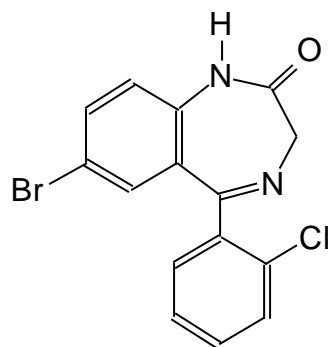
Librium



7-Хлор-2-метиламіно-5-феніл-3H-1,4-бензодіазепіну-4-оксид

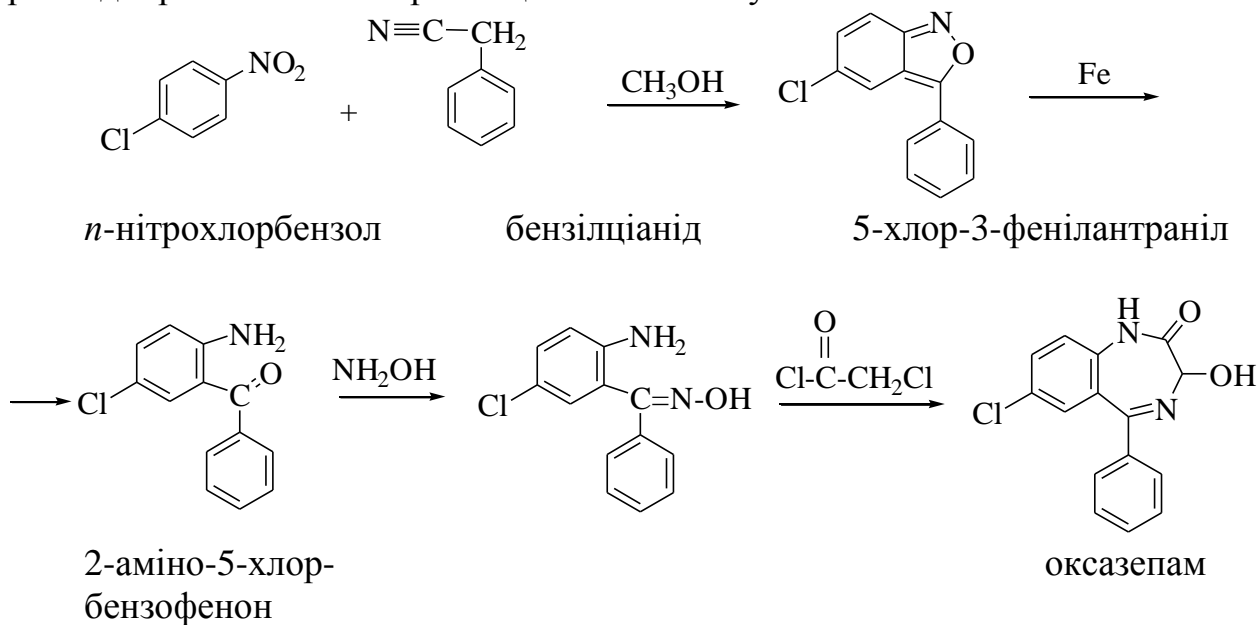
Феназепам (Phenazepamum)

Phenazepam



7-Бром-2,3-дигідро-5-(*o*-хлорфеніл)-1H-1,4-бензодіазепін-2-он

Здобування. Синтез похідних бенздіазепіну може бути розглянутий на прикладі промислового виробництва оксазепаму:



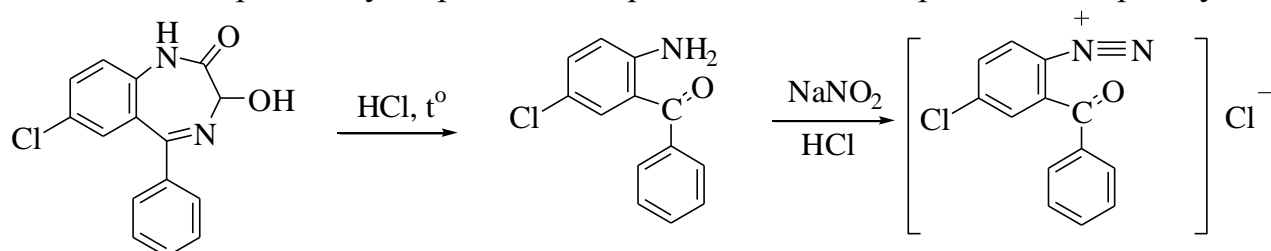
Властивості. Білі кристалічні порошки з жовтуватим або кремовим відтінком. Нітразепам має світло-жовте з зеленкуватим відтінком забарвлення. Речовини практично не розчинні у воді, мало розчинні в спирті. При нагріванні в розчинах мінеральних кислот відбувається гідроліз лікарських речовин цього ряду.

1,4-бензодіазепіни та їх дигідропохідні проявляють слабоосновні властивості за рахунок гетероциклічного азоту в положенні 4. Сполуки з лактамним угрупованням $-NH-CO-$ виявляють також слабокислотні властивості, утворюючи солі з лужними металами, тобто вони амфотерні.

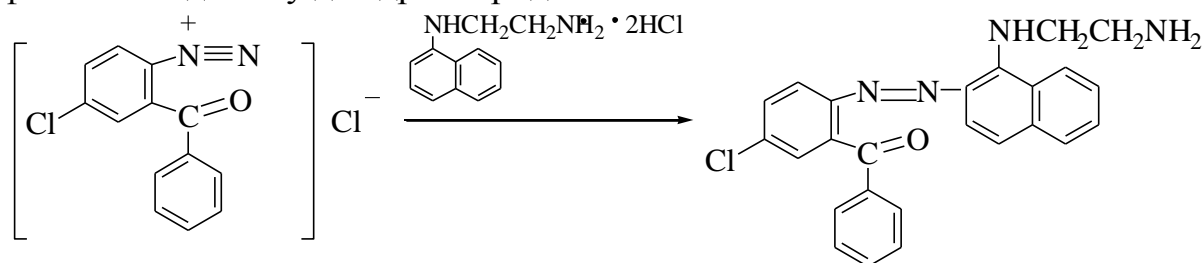
Ідентифікація. 1. За фізико-хімічними показниками: визначення температури плавлення, УФ- та ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія (ДФУ).

2. З концентрованими кислотами (H_2SO_4 , HCl , $HClO_4$) похідні бензодіазепіну утворюють забарвлені солі, які флуоресціюють в УФ-світлі (ДФУ).

3. Загальною реакцією на похідні бензодіазепіну, які не містять замісників в положенні 1 є реакція утворення азобарвника після попереднього гідролізу:



ДФУ рекомендує у реакції азосполучення використовувати нафтилетилендіаміну дигідрохлорид:



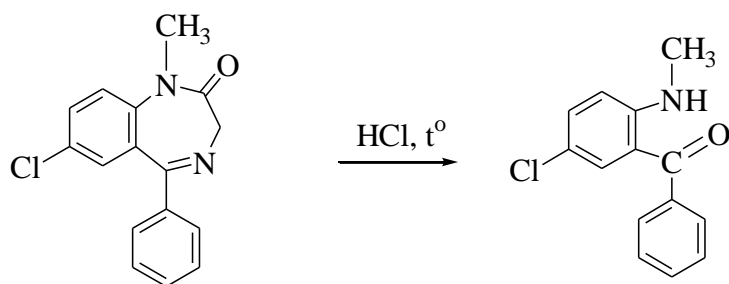
4. Органічно зв'язаний хлор в молекулі діазепаму згідно ДФУ визначають після мінералізації субстанції дією аргентуму нітратом.

5. Наявність гетероциклічного азоту зумовлює позитивну реакцію з загальноалкалоїдними осаджувальними реактивами.

6. Специфічною реакцією для похідних бензодіазепіну є утворення забарвленого в зелений колір плаву при піролізі.

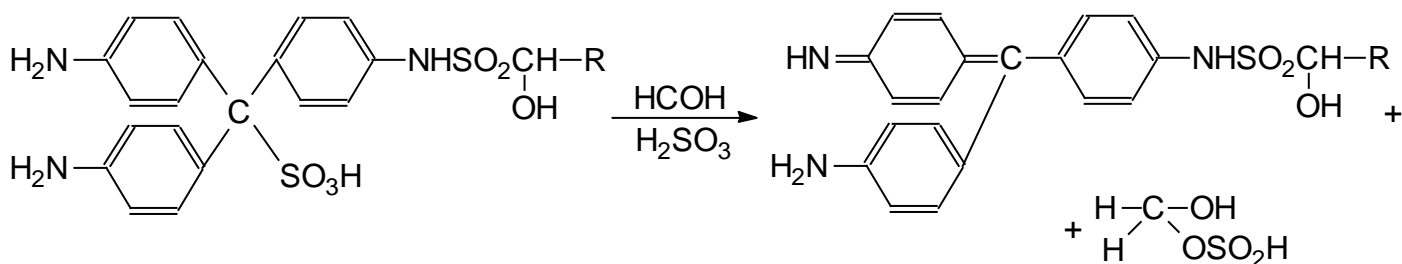
7. Сплавлення з натрію гідроксидом призводить до деструкції молекул похідних бензодіазепіну та виділенню аміаку або метиламіну (діазепам), які виявляють за запахом або за посинінням вологого червоного лакмусового паперу. Оксазепам у цих умовах утворює на стінках пробірки наліт смарагдово-зеленого кольору.

8. Сполуки, які мають замісник у положенні 1 (діазепам), після кислотного гідролізу перетворюються в забарвлені похідні бензофенону:



жовте забарвлення

9. Оксазепам при нагріванні з кислотою фосфорною концентрованою гідролізується з утворенням формальдегіду, який з фуксинсульфітною кислотою дає фіолетове забарвлення:



Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, $s = 1$ (ДФУ).

Відомі також спектрофотометричний та фотоколориметричний методи.

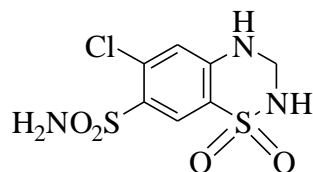
Зберігання. У тарі, яка вберігає від дії світла, у сухому місці.

Застосування. Транквілізатори (засоби, що заспокійливо впливають на ЦНС і мають снодійну дію). Нітразепам, крім снодійної, має і протисудомну активність. Тривале застосування призводить не тільки до звикання, але й до пристрасті. Відпускають їх суворо за рецептом.

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ПОХІДНИХ БЕНЗОТІАДІАЗИНУ (ГІДРОХЛОРТІАЗИД).

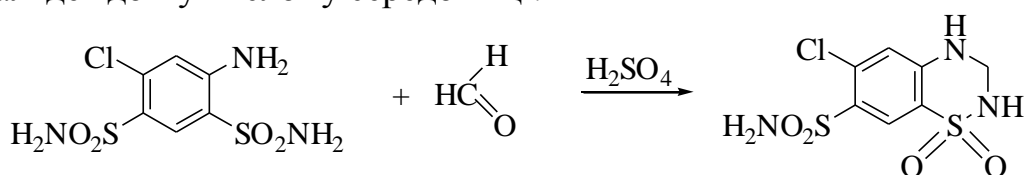
Гідрохлортіазид (Hydrochlorothiazidum)

Дихлотіазид



6-Хлор-3,4-дигідро-2*H*-1,2,4-бензотіадіазину-7-сульфонаміду 1,1-діоксид

Здобування. Отримують конденсацією 6-хлор-4-аміно-1,3-бензолдисульфаміду із формальдегідом у кислому середовищі:



Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок без запаху. Дуже трудно розчинний у воді, розчинний в ацетоні, помірно розчинний у спирті. Розчинний у розведених розчинах гідроксидів лужних металів.

Идентифікація. 1. За фізико-хімічними показниками: визначення температури плавлення, УФ- та ІЧ-спектроскопія.

2. Після кислотного гідролізу субстанції, формальдегід, який виділяється визначають реакцією із хромотроповою кислотою за утворенням фіолетового забарвлення.

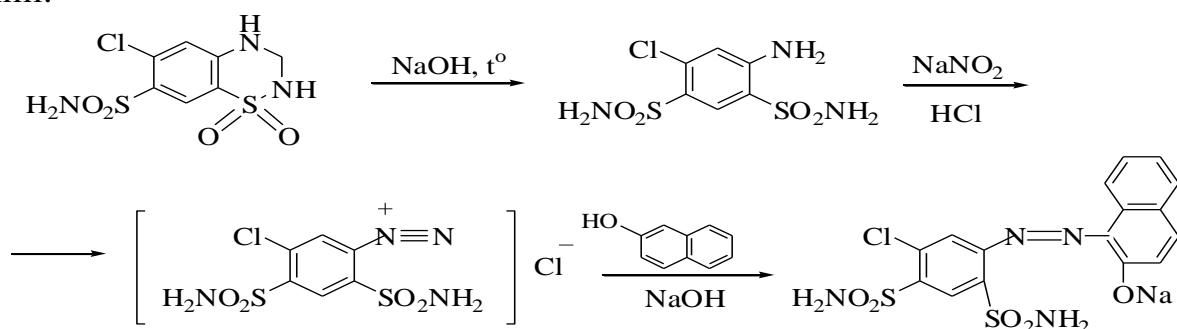
3. Сульфамідну групу визначають за утворенням зеленкувато-блакитного осаду при дії розчином кобальту (II) хлориду на лужний розчин субстанції.

4. При сплавленні з калію гідроксидом виділяється аміак, який визначають за запахом або посинінням вологого червоного лакмусового паперу.

5. Атом сірки визначають після мінералізації до сульфатів дією кислоти нітратної концентрованої.

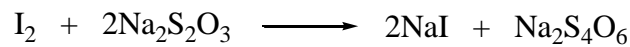
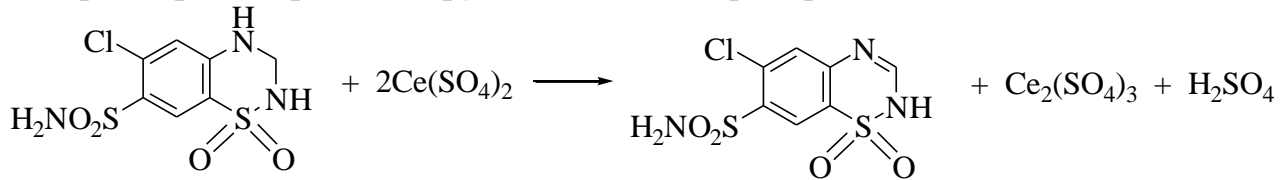
6. Дихлотіазид під дією кислоти сульфатної концентрованої набуває пурпурового забарвлення.

7. Після лужного гідролізу субстанція дає реакцію на первинні ароматичні аміни:



Кількісне визначення. 1. Алкаліметрія в неводному середовищі. Титрують розчином тетрабутиламонію гідроксиду в середовищі диметилсульфоксиду потенціометрично або розчином натрію метилату в середовищі піридину або 1-бутиламіну (індикатор – розчин азофіолетового в бензолі).

2. Цериметрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s=1/2$:

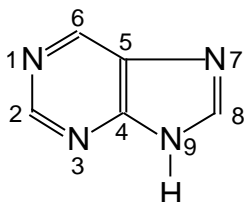


Зберігання. У добре закупорених склянках, у сухому, захищеному від світла місці.

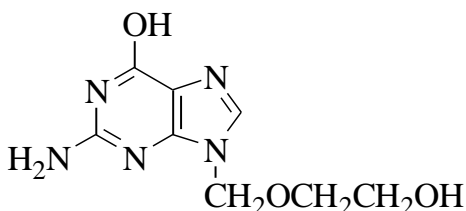
Застосування. Діуретичний засіб з гіпотензивним ефектом.

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ПОХІДНИХ ПУРИНУ (АЦЕКЛОВІР, МЕРКАПТОПУРИН, КИСЛОТА АДЕНОЗИНТРИФОСФОРНА, РИБОКСИН).

Пурин – конденсована гетероциклічна система, що складається з двох циклів– піримідину та імідазолу:

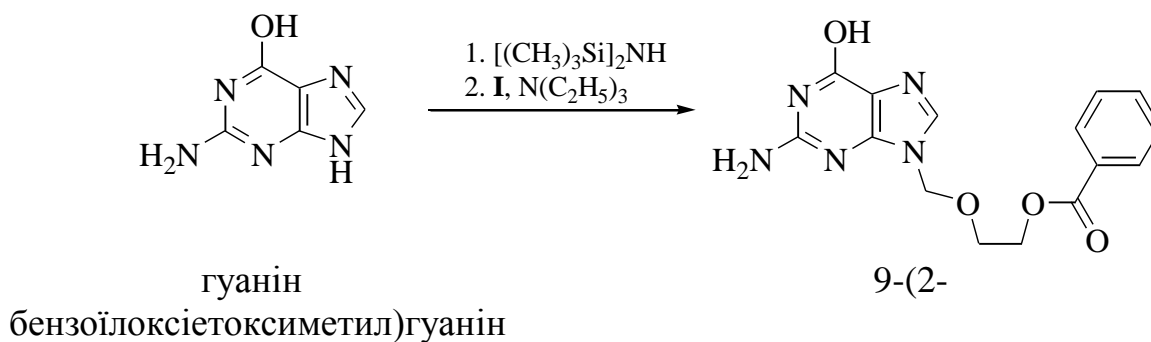
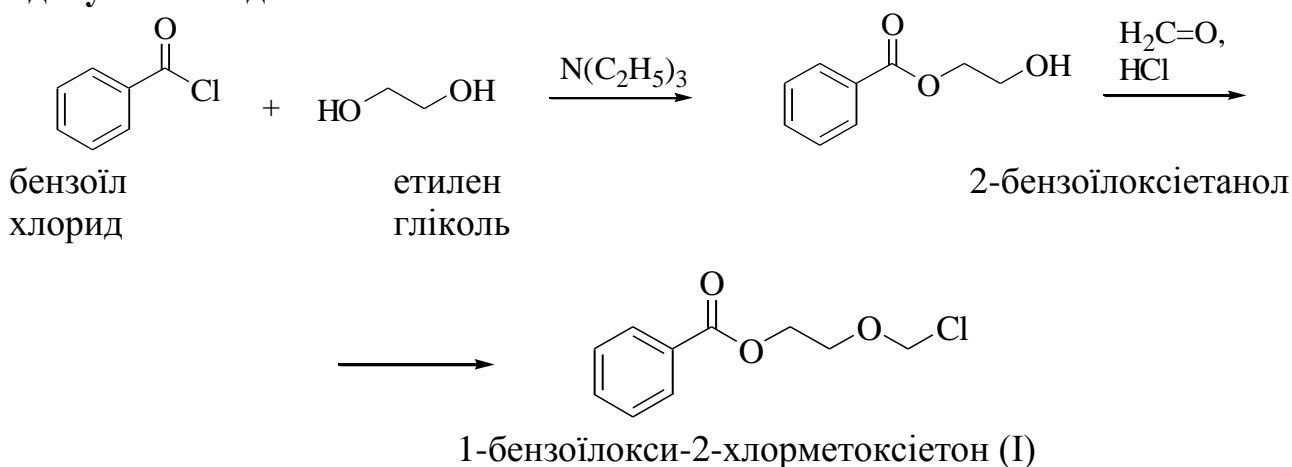


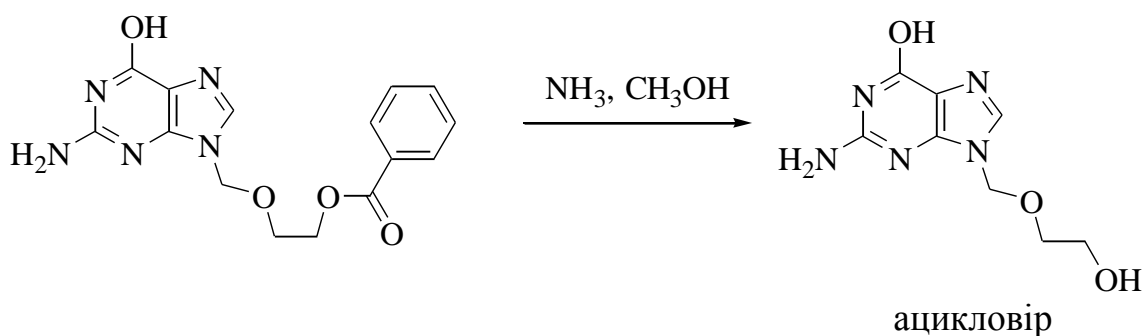
Ацикловір (Aciclovirum) (ДФУ)



2-аміно-9-[(2-гідроксіетокси)метил]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он

Здобування: Здійснюють за такою схемою:

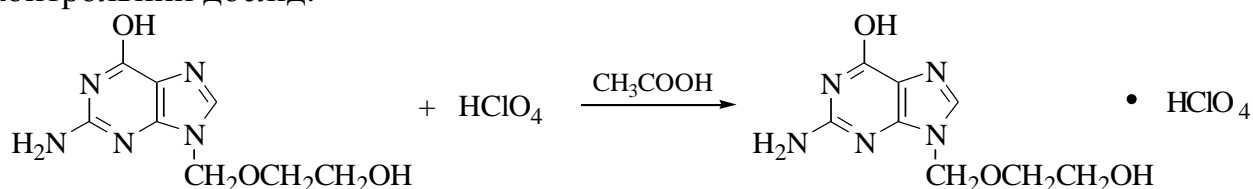




Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Мало розчинний у воді, легко розчинний у диметилсульфоксиді, дуже мало розчинний в спирті. Розчиняється у розведених розчинах мінеральних кислот і гідроксидів лужних металів.

Ідентифікація. Інфрачервоний спектр субстанції повинен відповідати ІЧ-спектру ФСЗ ацикловіру.

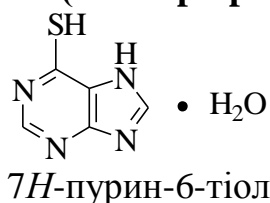
Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі. Титрують розчином кислоти хлорної потенціометрично, $s = 1$. Паралельно проводять контрольний дослід:



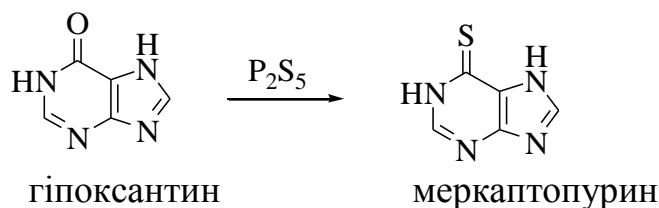
Зберігання. У добре укуповеній тарі.

Застосування. Противірусний засіб. Застосовується при інфекціях шкіри та слизових оболонок, які викликані вірусами *Herpes simplex*, *Varicella zoster*, а також для профілактики інфекцій, які викликані вірусами *Herpes simplex* у хворих зі зниженим імунітетом.

Меркаптопурин (Mercaptopurinum) (ДФУ)



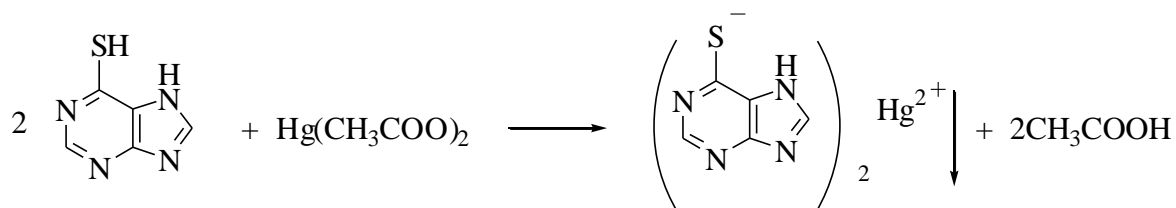
Здобування: Здійснюють за такою схемою:



Властивості. Кристалічний порошок жовтого кольору. Практично не розчинний у воді і ефірі, мало розчинний у 96%-вому спирті. Розчиняється в розчинах гідроксидів лужних металів.

Ідентифікація. 1. УФ-спектроскопія.

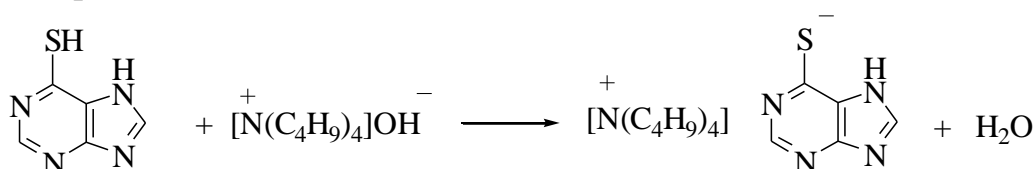
2. При додаванні до нагрітого спиртового розчину субстанції насиченого спиртового розчину ртуті (II) ацетату утворюється осад білого кольору; плумбуму (II) ацетату – жовтого кольору:



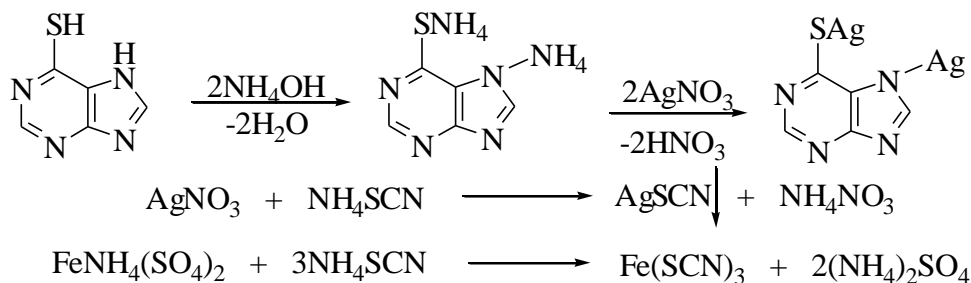
3. Лужний розчин субстанції із розчином натрію нітропрусиду утворює жовте-зелене забарвлення, яке при підкисленні переходить в темне-зелене.

4. При дії на аміачний розчин субстанції розчинами купруму (II) хлориду і гідроксиламіну гідрохлориду утворюється оранжево-жовтий осад.

Кількісне визначення. 1. Алкаліметрія в неводному середовищі (ДФУ). Титрують розчином тетрабутиламонію гідроксиду в середовищі ДМФА потенціометрично, (s=1):



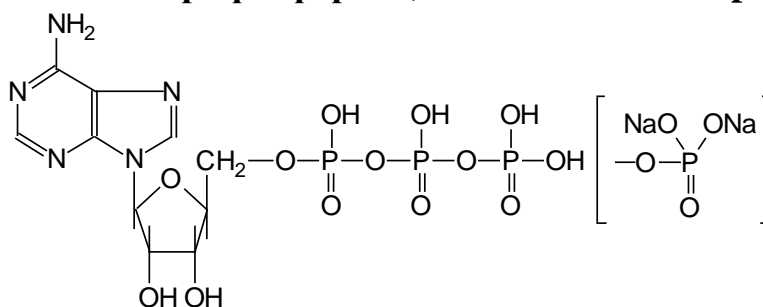
2. Аргентометрія за Фольгардом, s=1/2:



3. Меркуриметрія, зворотне титрування. Додають надлишок титрованого розчину ртуті (II) нітрату, який осаджує ртутну сіль меркаптопурину. Після фільтрації надлишок титранту відтитровують розчином амонію тіоціанату, індикатор феруму (III) амонію сульфат.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Застосовують для лікування онкологічних захворювань, таких як гострий лейкоз, а також для профілактики і лікування нейрорлейкемії.

Кислота аденозинтрифосфорна (Acidum adenosintri-phosphoricum)АТФ
FosfobionАденозин-5'-трифосфорна кислота або трифосфорний ефір
9-β-D-рибофуранозиду

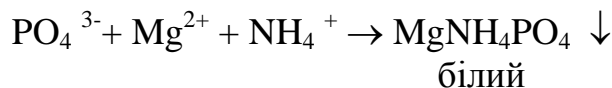
АТФ – природна складова частина тканин організму людини і тварин, утворюється при реакціях окиснення і в процесі гліколітичного розщеплення вуглеводів. Бере участь у багатьох процесах обміну речовин.

Властивості. Білий кристалічний гігроскопічний порошок. Для медичного застосування випускається розчин натрію аденозинтрифосфату 1%-вий для ін'єкцій (*Solutio Natrii adenosintri-phosphatis 1% pro injectionibus*) – безбарвна або злегка жовтувата рідина з рН=7,0-7,3.

Ідентифікація. 1. Залишок рибози виявляють, діючи на речовину розчином феруму (III) хлориду в кислоті хлористоводневій концентрованої і розчином орцину. Після нагрівання на киплячому водяному обігрівачі протягом 20 хвилин суміш набуває зеленого забарвлення.

2. Іон натрію визначають за забарвленням полум'я в жовтий колір;

3. Фосфати виявляють при нагріванні речовини на водяному нагрівнику з магnezіальною сумішшю:

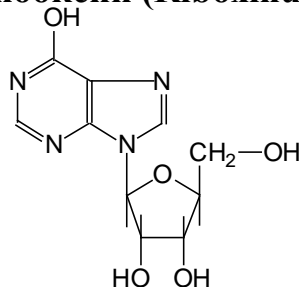


Випробування на чистоту. Виявляють наявність домішок інших похідних пурину.

Кількісне визначення натрію аденозинтрифосфату двузаміщеного проводять спектрофотометрично після попереднього відділення хроматографічним методом домішок аденозину, аденозинмонофосфату і аденозиндифосфату.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці, при кімнатній температурі.

Застосування. При дистрофії й атрофії м'язів, спазмах периферичних судин, при хронічній коронарній недостатності у вигляді 1%-вого розчину.

Рибоксин (Riboxinum)

9-β-D-рибофуранозилгіпоксантин

Властивості. Білий або з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок, гіркий на смак, без запаху. Повільно і важко розчиний у воді, мало розчинний у спирті, практично не розчинний в ефірі і хлороформі.

Ідентифікація. 1. ІЧ- та УФ-спектроскопія.

2. Залишок рибози визначають так само, як і в АТФ.

3. Питоме обертання: від -47 до -54° (1%-вий водний розчин).

Кількісне визначення. Проводять спектрофотометричним методом.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Застосування. При ішемічній хворобі серця, хронічній коронарній недостатності, інфаркті міокарда, міокардіодистрофії, порушеннях ритму, пов'язаних із застосуванням серцевих глікозидів. Призначають також при захворюваннях печінки.

Література

1. Державна фармакопея України. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна фармакопея України. – 1-е вид., Доповнення 1. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 494 с.
3. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск I. – М.: Медицина, 1987.– 334 с.
2. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск II. – М.: Медицина, 1989. – 398 с.
3. Государственная фармакопея СССР. X издание. – М.: Медицина, 1968. – 1079 с.
4. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.1. Общая фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – М.: Высш. шк., 1993. – 432 с.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.1. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – Пятигорск, 1996. – 608 с.
6. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия.– М.: Медицина, 1986. – 768 с.
7. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия.– В 2-х Т.– М.: Медицина, 1976.– Т. I.– 780 с., Т. II.– 827 с.
8. Туркевич М Фармацевтична хімія.– Київ: Вища школа, 1973.– 495 с.
9. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. /Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: Медицина, 1987. – 303 с.
10. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. /Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган и др. – Киев: Здоров'я, 1976. – 248 с. Л.А. Кириченко и др.– Киев: Здоров'я, 1984.– 224 с.
11. Методы анализа лекарств./ Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко и др. – Киев: Здоров'я, 1984. – 224 с.
12. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. – М.: Медицина, 1989. – 288 с.
13. Справочник провизора-аналитика. /Под ред. Д.С. Волоха и Н.П. Максютин. – Киев: Здоров'я, 1989.– 200 с.
14. Лабораторные работы по фармацевтической химии. /Под ред. В.Г. Беликова. – М.: Высшая школа, 1989.– 375 с.
15. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ: Пер. с нем.– Л.: Химия, 1981.– 624 с.
16. Брутко Л.И., Гриценко С.В. Руководство по количественному анализу лекарственных препаратов. – М.: Медицина, 1978.–256 с.
17. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: В 2-х т.;Пер. с англ.— М.: Мир, 1981; Т.1.–616 с.; Т.2.–523 с.
18. Мазор Л. Методы органического анализа: Пер. с англ. — М.: Мир, 1986.– 584 с.
19. Методы идентификации фармацевтических препаратов. /Н.П. Максютин, Ф.Е.Каган и др. – Киев: Здоров'я, 1978. –240 с.

20. Машковский М.Д. Лекарственные средства : пособие для врачей. — Харьков: Торсинг, 1997. — 2 т. — 13-е изд. Т.І — 560 с., Т.ІІ — 592 с.
21. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. — М.: Медицина, 1971. —328 с.
22. Погодина Л.И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. — Минск: Высшейш. шк., 1985. — 240 с.
23. Технология и стандартизация лекарств. Сб. научных трудов ГНЦЛС /Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. — Харьков: ООО «Рирег», 1996. — 777 с.
24. British Pharmacopoeia, 1999. — CD-ROM, v. 3.0.
25. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 1998. Council of Europe Strasbourg.
26. Надлежащая производственная практика лекарственных средств /Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. — К.: «Морион», 1999. — 896 с.