КУРСОВАЯ РАБОТА

По теме:

**Производные фенантренизохинолина**

**Содержание**

Введение

1. Общая характеристика алкалоидов

2. Свойства и способы получения алкалоидов

3. Общие методы анализа алкалоидов

4. Классификация препаратов алкалоидов

5. Алкалоиды – производные фенантренизохинолина

6. Морфин

7. Кодеин

8. Этилморфина гидрохлорид

Заключение

Список использованной литературы

**Введение**

СПИД, сахарный диабет, бронхиальная астма, рак – это неполный перечень заболеваний для которых так и не найдены альтернативные препараты, помогающие полностью излечить их. Задачей здравоохранения является найти лекарственные препараты для излечения этих болезней.

Фармацевтическая химия – наука, изучающая способы получения, физические и химические свойства, методы контроля качества лекарственных веществ, влияние отдельных особенностей строения молекул лекарственных веществ на характер действия их на организм, изменения, происходящие при их хранении.

Решение задач, стоящих перед фармацевтической химией поможет выявить новые свойства уже имеющихся лекарственных препаратов и открыть новые.

1. **Общая характеристика алкалоидов**

Алкалоиды – азотосодержащие органические основания, встречающиеся чаще всего в растениях и обладающие активным биологическим действием.

Получение и исследование индивидуальных алкалоидов начинает свою историю с 1804 года, когда французский фармацевт Сеген выделил из опия неочищенный морфин. Немецкий фармацевт Сертюрнер в 1806 году получил морфин в чистом виде и изучил его свойства.

Одним из первых русских был профессор Ф.И. Гизе, который в 1814-1815 году выделил хинин. В 1820 году этот алкалоид был изучен французскими химиками Пельтье и Кавенту, которыми в 1818 году открыты алкалоиды стрихнин и бруцин. Эти открытия положили начало широким исследованиям в области алкалоидов, в результате которых были выделены кофеин, никотин, конин, атропин, кодеин и другие.

В настоящее время известно более 1000 различных алкалоидов; некоторые из них представляют собой ценнейшие лекарственные средства или служат источниками их синтеза.

1. **Свойства и способы получения алкалоидов**

Наличие атома азота в молекуле обусловливает основные свойства алкалоидов. Большинство из них являются третичными (реже вторичными) аминами, способными образовывать четвертичные соли (подобно солям аммония).

Основания алкалоидов представляют собой бесцветные или слабо окрашенные в жёлто-бурый цвет твердые, иногда жидкие (никотин, анабазин идр.) и, как правило, практически не растворимы и мало растворимы в воде.

Соли алкалоидов – белые кристаллические вещества растворимые в воде, практически нерастворимы или малорастворимы в органических растворителях. Некоторые соли алкалоидов (например, папаверина гидрохлорид) растворимы в хлороформе, большинство растворимы в спирте.

Алкалоиды – довольно слабые основания. К числу наиболее сильных оснований относится кодеин (К=9\*10-7), наиболее слабых кофеин (К=4,1\*10-14).

Указанные свойства алкалоидов обусловливают способы их выделения из растений, разделения суммы алкалоидов на отдельные компоненты, а также способы качественного и количественного анализа.

Алкалоиды содержатся в растениях в относительно малых количествах (от 1—2% до тысячных долей процента). Очень редко, например, в коре хинного дерева, их количество достигает 10—15%. В растении алкалоиды находятся в виде солей различных органических кислот: лимонной, щавелевой, малоновой, янтарной, уксусной и других, реже неорганических кислот: серной, фосфорной.

Обычно в растении находится не один, а несколько сходных по химическому строению алкалоидов; число их может достигать 20 и более.

Для извлечения алкалоидов из предварительно высушенного и измельченного растительного сырья используют три способа. Первый из них основан на отгонке с водяным паром оснований алкалоидов, имеющих температуру кипения ниже 100 °С. В двух других способах алкалоиды извлекают путем экстракции либо в виде солей, либо в виде оснований.

Соли алкалоидов экстрагируют водой или спиртом после подкисления сырья органическими либо минеральными кислотами. Полученный экстракт сгущают в вакууме при температуре не выше 30—40 °С, чтобы не допустить разложения алкалоидов. Недостаток такого способа состоит в том, что вместе с алкалоидами извлекается большое количество сопутствующих веществ (углеводы, белки, смолы, дубильные вещества и т. д.).

Для извлечения алкалоидов в виде оснований сырье предварительно обрабатывают растворами аммиака, едкой или углекислой щелочи. Затем экстрагируют основания органическими растворителями (хлороформом, дихлорэтаном, бензолом и т. д.). Сопутствующих веществ в данном способе извлекается меньшее количество.

Очистку суммы алкалоидов, полученных в виде солей или оснований, производят путем последовательного перевода солей в основания, а оснований в соли. Эту операцию повторяют несколько раз, извлекая основания алкалоидов органическими растворителями, а соли — подкисленной водой.

Более современными методами выделения и очистки алкалоидов являются хроматографические методы, В качестве сорбентов применяют окись алюминия, силикагель, ионообменные смолы, целлюлозу и др. Через них пропускают растворы солей алкалоидов, а затем осуществляют десорбцию (выделяя основания алкалоидов).

Очень сложным этапом является разделение суммы алкалоидов на индивидуальные вещества, для этой цели используют различие в физических и химических свойствах самих алкалоидов или их производных (фенолятов, нитрозопроизводных, бензоильных производных, эфиров и т. д.). Отличие в растворимости, силе основности, адсорбционной способности позволяет отделить алкалоиды друг от друга. Применяют также адсорбционную и распределительную хроматографию, электрофорез, метод противоточного распределения и т. д.

Установление химической структуры алкалоидов позволило разработать способы их полного синтеза не только в условиях лабораторий, но и в промышленном масштабе (атропин, кофеин, пилокарпин, эфедрин и др.).

Некоторые алкалоиды служат исходным сырьем для полусинтеза препаратов. Так, из наркотина получают котарнина хлорид, из тебаина — текодин, а морфин не только является ценнейшим препаратом, но и исходным продуктом полусинтетического получения кодеина и этилморфина.

1. **Общие методы анализа алкалоидов**

Качественный анализ алкалоидов осуществляют с помощью физических методов (установление температуры плавления, удельного вращения, растворимости), химических методов (реакции осаждения, цветные реакции) и физико-химических методов.

Для идентификации алкалоидов в различных объектах очень широко используют осадительные или «общеалкалоидные реактивы». Известно более 200 таких реактивов, которые образуют с алкалоидами (и другими органическими основаниями) нерастворимые в воде простые или комплексные соли. Наиболее общеупотребительные осадительные реактивы, как правило, представляют собой комплексные неорганические соединения и органические соединения кислого характера.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Название реактива | Химический состав | Цвет образующегося осадка |
| Раствор йода в йодиде калия (реактив Вагнера – Бушарда) | К[I3] | Бурый |
| Раствор йодида висмута в йодиде калия (реактив Драгендорфа) | К[BiI4] | Оранжевый или красный |
| Раствор йодида ртути в йодиде калия (реактив Майера) | К2[HgI3] | Белый или светло-желтый |
| Раствор йодида кадмия в йодиде калия (реактив Марме) | К2[CdI4] | Белый или светло-желтый |
| Фосфорновольфрамовая кислота (реактив Шейблера) | H3PO4-12WO3-2H2O | Белый |
| Фосфорномолибденовая кислота (реактив Зонненштейна) | H3PO4-12MoO3-2H2O | Бурый или светло-желтый |
| Кремневольфрамовая кислота (реактив Бертрана) | SiO2-12WO3-2H2O | Белый |
| Хлорная ртуть (сулема) | HgCl2 | Белый |
| Платинохлористоводородная кислота | H2[PtCl6] | Белый |
| Золотохлористоводородная кислота | H[AuCl4]-4H2O | Желтый |

Осадительные реакции нередко используют для испытания подлинности препаратов алкалоидов. При выполнении этих реакций выпадают аморфные или кристаллические осадки. Последние нередко имеют характерную температуру плавления, которая также может быть использована для идентификации алкалоида. Чувствительность реактивов различна. Наименее чувствительна пикриновая кислота, наиболее чувствительны фосфорновольфрамовая, фосфорномолибденовая и кремневольфрамовая кислоты.

Осадительные реактивы неспецифичны для алкалоидов. Они дают положительные реакции не только с алкалоидами, но и с большинством азотсодержащих органических оснований. Поэтому для идентификации алкалоидов используют реактивы, которые не совсем точно называют специальными или специфичными. Эти реактивы образуют окрашенные продукты с рядом алкалоидов. К их числу относят концентрированную серную кислоту, концентрированную азотную кислоту, смесь этих двух кислот (известную под названием реактива Эрдмана), концентрированную серную кислоту, содержащую молибденовую кислоту (реактив Фреде), концентрированную серную кислоту, содержащую ванадиевую кислоту (реактив Манделина), концентрированную серную кислоту, содержащую формальдегид (реактив Марки).

В основе взаимодействия перечисленных реактивов с алкалоидами лежат такие химические процессы, как окислительное и дегидратирующее, действие концентрированной серной кислоты, окисление за счет действия азотной кислоты и других окислителей, конденсация при взаимодействии с формальдегидом. В результате происходит образование окрашенных продуктов взаимодействия или возникает флюоресценция.

Указанные реактивы являются общими для некоторых групп алкалоидов. Часть из них используется для испытания подлинности препаратов опийных и других алкалоидов.

Для более четкой идентификации необходимо пользоваться реакциями на отдельные функциональные группы, содержащиеся в молекуле алкалоида. К числу таких реакций относятся, например, таллейно - хинная проба» на хинин, мурексидная проба на пуриновые алкалоиды, реакция Витали - Морена на тропановые алкалоиды и т. д. Характерные цветные реакции на пилокарпин, теофиллин, пахикарпин, сферофизин дает нитропруссид натрия.

Большинство препаратов алкалоидов представляют собой соли, поэтому общим испытанием является обнаружение анионов связанных кислот. При действии на растворы солей растворами щелочей выпадают осадки оснований алкалоидов. Последние нередко имеют характерную температуру плавления.

При испытании подлинности препаратов алкалоидов используют реакции, основанные на образовании окрашенных продуктов окисления (сальсолин, резерпин, стрихнин, эфедрин), солей тяжелых металлов (пуриновые алкалоиды), комплексных солей (платифиллин, эфедрин). Для этого могут быть также применены реакции гидролиза (кокаин, физостигмин) или разрушения молекулы (лобелин, сферофизин).

Из физико-химических методов для идентификации алкалоидов применяют спектрофотомерию в УФ- и ПК-областях, используя различные характеристики спектров поглощения.

Количественный анализ алкалоидов может быть выполнен гравиметрическим методом путем взвешивания либо свободного от примесей основания алкалоида, либо осажденной и перекристаллизованной его соли (пикрата, пикралоната, кремневольфрамата, тетрафенилбората и т. д.). Ввиду длительности и трудоемкости этот метод имеет очень ограниченное применение в фармацевтическом анализе (по ГФ Х определяют только препараты хинина).

Для анализа алкалоидов широко используют объемные методы. Большинство фармакопейных препаратов определяют методом титрования в среде неводных растворителей (пахикарпин, тропановые алкалоиды, кокаин, платифиллин, сальсолин, алкалоиды опия, резерпин, кофеин, сферофизин, эфедрин).

Алкалоиды, являющиеся сильными основаниями, можно оттитровывать раствором соляной кислоты в водной (цитизин) или в водно-спиртовой (кодеин) среде до образования соответствующей соли:

R = N + HCl [R = N+]Cl-

H

Присутствие спирта снижает степень гидролиза солей алкалоидов.

Титрование солей алкалоидов представляет собой обратный процесс:

[R = N+]Cl- + NaOH R = N + NaCl + H2O

H

Являясь слабыми основаниями, большинство алкалоидов при выделении из солей в водно-спиртовой среде не оказывают влияния на рH среды и не изменяют окраски фенолфталеина. Изменение окраски индикатора происходит в точке эквивалентности за счет первой капли избытка титрованного раствора щелочи. При титровании солей алкалоидов, являющихся более сильными основаниями, необходимо добавлять хлороформ для удаления выделяющегося основания алкалоида из сферы реакции.

Ряд способов количественного определения основан на осаждении алкалоидов в виде нерастворимых соединений с последующим установлением избытка прибавленного раствора. Широко используют способы, основанные на осаждении полийодидов состава, [(R = N) \*HI\*In] оттитровывая избыток несвязавшегося йода (например, для определения препаратов кодеина и кофеина), на осаждении в виде солей серебра (теобромин, теофиллин) с последующим оттитровыванием выделившегося эквивалентного количества азотной кислоты и т. д.

Заслуживают внимания способы количественного анализа по функциональным группам, содержащимся в молекулах алкалоидов (фенольного гидроксила в молекуле морфина, сальсолина, непредельных связей у сферофизина и т. д.).

Для количественной оценки алкалоидов все более широкое применение находят физико-химические методы: спектрофотометрия в УФ- и ИК-областях (по светопоглощению растворов алкалоидов), фотоколориметрия, фотонефелометрия, хроматография, полярография и др.

**4. Классификация препаратов алкалоидов**

Большинство алкалоидов имеют гетероциклическую структуру и лишь у некоторых атом азота не входит в цикл. Поэтому химическую классификацию алкалоидов осуществляют по структуре азотсодержащей части молекулы.

Наиболее широко применяют в медицинской практике препараты алкалоидов - производных гетероциклов пиперидина (лобелин), хинолизина (цитизин, пахикарпин), тропана (атропин, скополамин, кокаин), пирролизидина (платифиллин), хинолина (хинин), бензил - и фенантренизохинолина (сальсолин, сальсолидин, папаверин, морфин, кодеин), индола (физостигмин, стрихнин, секуринин, резерпин), имидазола (пилокарпин), пурина (кофеин, теобромин, теофиллин). Из ациклических алкалоидов наибольшее применение в медицине имеют сферофизин (алифатическое соединение) и эфедрин (ароматическое производное).

**5. Алкалоиды – производные фенантренизохинолина**

Алкалоиды морфин, кодеин и тебаин сходны по химической структуре.

**НО**

**О**

**HО**

**N-СН3**

**N-СН3**

**НО**

**О**

**H3СО**

морфин кодеин

**N-СН3**

**Н3СО**

**О**

**H3СО**

тебаин

Они представляют собой N-метилпроизводные морфинана, конденсированного с фурановым циклом, В молекуле морфина содержатся две гидроксильные группы, одна из которых имеет фенольный характер (в ароматическом ядре), а другая — спиртовой. Кодеин представляет собой монометиловый эфир морфина, а тебаин отличается меньшей степенью гидрирования фенантренового ядра и имеет две метоксильные группы в молекуле. В опии содержатся очень малые количества кодеина (0,2 - 2 %), поэтому его получают полусинтетическим методом из морфина путем метилирования. При использовании для этой цели различных метилгалогенидов, диметилсульфата образуется смесь различных метилпроизводных, в том числе четвертичных аммониевых соединений, последующее разделение которых очень сложно.

В. И. Родионовым и д. А. Шапошниковым предложен в качестве метилирующего агента для полусинтеза кодеина n-толуолсульфонат триметилфениламмония, который дает выход более 90% и практически исключает образование четвертичных аммониевых соединений.

n-Толуолсульфонат триметилфениламмония получают по схеме:

C6H5N (CH3)2 + CH3C6H4SO3CH3 [C6H5N (CH3)3] CH3C6H4SO3-

диметиланилин метил-n-толуолсульфонат

Затем метилируют морфин:

С17H18O2NOH + [C6H5N (CH3)3] CH3C6H4SO3- + C2H5ONa

морфин

С17H18O2NOСH3 + CH3C6H4SO3Na- + C2H5OH + C6H5N(CH3)2

кодеинn-толуолсульфонат натрия диметиланилин

Помимо алкалоидов опия, в медицине применяют также некоторые синтетические их аналоги, исходными продуктами для получения которых служат морфин и тебаин. Фармакопейными препаратами из них являются этилморфина гидрохлорид.

Этилморфин получают подобно кодеину из морфина, действуя на него этилирующими агентами (диатилсульфатом или этилбромидом).

А.М. Беркенгейм и С.И. Лурье предложили способ получения этилморфина с помощью этилового эфира n-толуосульфокислоты:

**НО**

**О**

**HО**

**N-СН3**

CH3C6H4SO3C2H5

**N-СН3**

**НО**

**О**

**H5С2О**

+ CH3C6H4SO3H

Фармакопейными препаратами алкалоидов **—** производных морфинана и их синтетических аналогов служат либо основания, либо соли хлористоводородной или фосфорной кислоты. В виде основания применяют только кодеин. Морфин и этилморфин применяют в виде гидрохлоридов, а кодеин **—** в виде фосфатов. Все препараты представляют собой кристаллогидраты. Они содержат 2/3молекулы кристаллизационной воды.

**6. Морфин**

Белые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок, слегка желтеющий при хранении. Растворим в воде (1:25 в холодной и 1: 1 в кипящей), трудно растворим в спирте (1:50). Не совместим, со щелочами. Растворы стерилизуют при 100° в течение 30 минут, для стабилизации прибавляют 0,1 н. раствор соляной кислоты до рН 3,0—3,5.

Морфин является основным представителем группы анальгезирующих веществ, т. е. средств, вызывающих понижение болевой чувствительности без выключения сознания и существенных изменений других видов чувствительности, Он оказывает слабый снотворный эффект, более выраженный при нарушениях сна, связанных с болевыми ощущениями. Анальгезирующее действие сопровождается развитием эйфории, что обусловливает возможность возникновения болезненного пристрастия (наркомании), ведущего к хроническому отравлению (морфинизм).

Способность вызывать наркоманию присуща в той или иной степени другим близким к, морфину опийным алкалоидам, а также их полусинтетическим и синтетическим аналогам (этилморфина гидрохлорид, текодин, фенадон, промедол и др.). В связи с этим принято эту группу анальгетиков называть «наркотические анальгетики».

По современным представлениям, анальгезирующее действие морфина связано с его угнетающим влиянием на таламические области и затруднением передачи болевых импульсов к коре головного мозга.

Морфин оказывает тормозящее влияние на условные рефлексы, понижает суммационную способность центральной нервной системы (В. В. Закусов), усиливает действие наркотических, снотворных и местноанестезирующих средств. Он понижает возбудимость дыхательного и кашлевого центров. Малые дозы вызывают урежение и увеличение глубины дыхательных движений; большие дозы вызывают дальнейшее урежение и уменьшение глубины дыхания со снижением легочной вентиляции. Токсические дозы вызывают появление периодического дыхания типа Чейн-Стокса и последующую остановку дыхания.

Морфин вызывает возбуждение центра блуждающих нервов с возможным появлением брадикардии. Он вызывает также возбуждение рвотного центра.

Под влиянием морфина тормозится секреторная активность желудочно-кишечного тракта, повышается, тонус сфинктеров мочевого пузыря, усиливаются сокращения желчевыводящих путей и матки, повышается тонус мускулатуры бронхов.

Основной обмен под влиянием морфина понижается, температура тела падает.

Морфин быстро всасывается как при приеме внутрь, так и при подкожном введении, действие развивается через 10—15 минут при введении под кожу и через 20—30 минут после перорального введения. Действие однократной дозы продолжается 3—5 часов.

Применяют морфин как болеутоляющее средство при травмах и различных заболеваниях, сопровождающихся сильными болевыми ощущениями (злокачественные новообразования, инфаркт миокарда и др.), при подготовке к операции и в послеоперационном периоде, при бессоннице, связанной с сильными болями, иногда при сильном кашле, при сильной одышке, связанной с острой сердечной недостаточностью.

Морфином пользуются в рентгенологической практике при исследовании желудка, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря. Введение морфина повышает тонус желудка, усиливает его перистальтику, ускоряет его опорожнение и вызывает растяжение двенадцатиперстной кишки контрастным веществом.

Это способствует выявлению язвы и опухолей желудка и язвы двенадцатиперстной кишки. Вызываемое морфином сокращение мышцы сфинктера Одди создает благоприятные условия для рентгенологического исследования желчного пузыря.

Назначают морфии под кожу (взрослым обычно по 1 ил 1 *%* раствора), внутрь (0,01—0,02 г в порошках или в каплях), иногда в виде свечей (0,01 г). детям старше 2 лет назначают в зависимости от возраста по 0,001—0,005 г на прием.

При применении морфина могут наблюдаться тошнота, рвота (особенно после наркоза), запор, угнетение дыхания. Для уменьшения побочных явлений назначают часто одновременно с морфином атропин (или другие холинолитические средства).

Высшие дозы для взрослых (внутрь и под кожу): разовая 0,02 г, суточная 0,05 г. детям в возрасте до 2 лет морфин не назначают.

Формы выпуска: порошок, таблетки по 0,01 г и ампулы по 1 ил 1 *%* раствора.

Хранение: список А, В хорошо укупоренных банках оранжевого стекла; таблетки и ампулы — в защищенном от света месте.

В связи со способностью вызывать наркоманию морфин и другие наркотические анальгетики отпускаются и применяются с ограничениями.

**7. Кодеин**

Метилморфин. Алкалоид, содержащийся в опии; получается также полусинтетическим путем.

Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. На воздухе выветривается. Медленно и мало растворим в холодной воде (1:150), растворим (1:17) в горячей воде, легко растворим в спирте. Водный и спиртовой растворы имеют щелочную реакцию.

По характеру действия кодеин близок к морфину, но болеутоляющие свойства выражены значительно слабее; сильно выражена способность уменьшать возбудимость кашлевого центра. В меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание. Меньше тормозит также деятельность желудочно-кишечного тракта, однако может вызывать запоры.

Применяют главным образом для успокоения кашля. В сочетании со снотворными ибромидами назначают также как успокаивающее средство.

Входит в состав микстуры Бехтерева.

Назначают внутрь в порошках, таблетках и растворах взрослым по 0,01—0,02 г на прием; детям старше 2- лет—по 0,001—0,0075 г на прием в зависимости от возраста.

Кодеин применяют только по назначению врача. Описаны случаи кодеинизма – привыкания и пристрастия к кодеину.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,05 г, суточная 0,2 г детям-до 2 лет кодеин не назначают.

Выпускается в виде порошка и таблеток (по 0,015 г) Входит в состав следующих комбинированных таблеток;

Кодтерпин, котермопс, коделак, которые назначают в качестве противокашлевых и отхаркивающих средств по 1 таблетке 2—3 раза а день.

Хранение кодеина и содержащих его лекарственных форм: список В.

Порошок — в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света; таблетки — в защищенном от света месте.

**8. Этилморфина гидрохлорид**

Получается полусинтетическим путем из морфина.

Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Растворим в воде (1: 12) и спирте (1:25).

По общему действию на организм близок к кодеину.

Применяют внутрь для успокоения кашля при хронических бронхитах, туберкулезе легких и т. п. Дозы для взрослых 0,01—0,03 г на прием.

Детям старше 2 лет назначают по 0, 001—0,0075 г на прием в зависимости от возраста.

Этилморфин гидрохлорид имеет широкое применение к офтальмологической практике. При введении в конъюнктивальный мешок растворы препарата вызывают гиперемию с последующей анестезией и временным отеком конъюнктивы; препарат способствует успокоению болей и рассасыванию экссудатов при кератите, инфильтратах роговой оболочки, воспалении радужной оболочки и других заболеваниях глаз.

Применяют в глазной практике в виде капель и мазей. Начинают с назначения 1—2% растворов или мази, затем концентрацию растворов постепенно увеличивают до 6-8-10%.

При прописывании растворов в концентрация свыше 8% следует ставить в рецепте восклицательный знак, указывающий на правильность назначенной концентрации.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,03 г. суточная 0,1 г.

Формы выпуска: порошок и таблетки по- 0,01 и 0,015 г -

Хранение: список А, в хорошо укупоренной таре оранжевого стекла; таблетки — в защищенном от света месте.

**Заключение**

Здоровье людей- один из основных факторов прочности государства и семьи, ускорения научно технического процесса, бесценный дар природы. Не последнюю роль в здоровье человека играет наука «Фармацевтическая химия». Изучение всех свойств лекарственных препаратов и характера действия их на организм поможет нам избавиться от многих заболеваний.

**Список использованной литературы**

6

1. Г.А. Мелентьева, Л.А. Антонова «Фармацевтическая химия». – Москва – 1985 г.
2. В.Г. Жиряков «Органическая химия». – Москва – 1986 г.
3. В.Г. Белихов «Фармацевтическая химия». – Москва: Медпресс Инфо, 2007 г.
4. В.В. Закусов. Фармакология,2 изд., М., 1966;
5. М.Д. Машковский. Лекарственные средства, 7 изд., ч. 1, М., 1972.