



**O`ZBEKISTON RESPUBLIKASI
SOG`LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI**

MARUZA №5

**MAVZU: IMIDAZOL VA TRIAZOL HOSILALARI GURUXIGA
KIRGAN DORI VOSITALARI TAHLILI.**

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI

FARMATSEVTIKA KIMYO KAFEDRASI

“TASDIQLAYMAN”
O'quv ishlari bo'yicha prorektori
dotsent S.U.Aliyev
“ ” _____

FARMATSEVTIK KIMYO

MA'RUZA MATNLARI

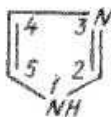
Toshkent- 2016

ASOSIY SAVOLLAR:

- 1 Imidazol guruhiga kirgan dori moddalarning tasniflanishi.
- 2 Imidazol guruhiga kirgan dori moddalarning tavsifi.
- 3 Imidazol guruhiga kirgan dori moddalarning olinish usullari.
- 4 Imidazol guruhiga kirgan dori vositalarining tahlil usullari.
- 5 Tibbiyotda ishlatiladigan tabiiy va sintetik hosilalari

ASOSIY O'QUV MATERIALINING QISQACHA BAYONI

Imidazol birinchi va uchinchi holatda azot atomi samagan besh a'zoli geterotsiklik halqa bo'lib, u turli tabiiy va sintetik moddalar molekula tuzilishining asosini tashkil qiladi.



Imidazolni tabiiy hosilalaridan pilokarpin alkaloidining gidrokslorid tuzi, sintetik preparatlardan esa merkazolil, metronidazol va etimizollar turli kasalliklarni davolashda keng qo'llanadi.

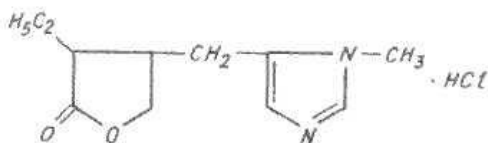
Imidazoldagi ikkita qo'sh bog'dan bittasi, to'la gidrirlanmagan hosilasi imidazolin halqasini tashkil qiladi.



Imidazolin hosilalaridan sintez yo'li bilan olingan klofelin tibbiyotda kuchli gipotenziv modda sifatida keng qo'llanadi.

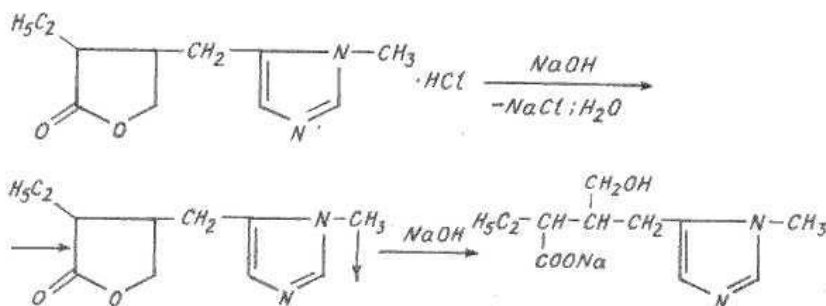
PILOKARPIN GIDROXLORID

Pilocarpini hydrochloridum



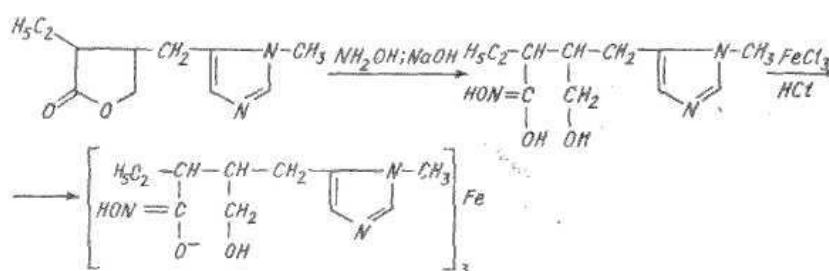
M.m. 244,72

Pilokarpin gidrokslorid hidsiz, oq kristall kukun bo'lib, suvda juda engil eriydi, spirtda engil eriydi, efir va xloroformda erimaydi. 200—203°C haroratda suyuklanadi. U optik faol modda bo'lib, kutblangan nur tekisligini o'ngga buradi. $[\alpha]^\circ = 85,5^\circ$ dan 90° gachadir. Preparat xavodan namni tez o'ziga tortib olish xossasiga ega. Preparatning kontsentrlangan eritmasi natriy gidroksid eritmasi ta'sirida moysimon holida pilokarpin asos ajralib chiqadi. U ishqorning ortiqchasida erib, pilokarp kislota tuziga o'tadi:



Pilokarpin gidroksloridning chinligini aniqlashda quyidagi reaksiyalardan foydalaniladi. Uning suvdagi eritmasiga sulfat kislota ishtirokida vodorod peroksid, benzol va bir-ikki tomchi kaliy dixromat eritmasi qo'shib chaykatilsa, aralashmadagi benzol qatlami ko'k-binafsha rangga bo'yaladi. Bu rang pilokarpinning oksidlanishi natijasida peroksid turidagi birikma hosil bo'lishi hisobiga, deb tushuniladi.

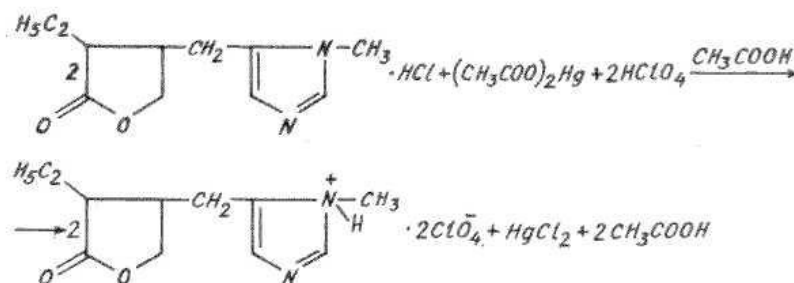
Davlat farmakopeyasida keltirilgan ushbu reaksiyadan tashkari, pilokarpindagi besh a'zoli lakton halkasiga xos temir gidroksamat tuzi hosil qilish reaksiyasidan foydalaniladi. Bunda preparat eritmasiga gidroksilaminning natriy gidroksiddagi eritmasi va temir (Sh)-xlorid eritmasi qo'shib, so'ngra suyultirilgan xlorid kislota ta'sir ettirilsa, qizil-binafsha rangli temirgidroksamat tuzi hosil bo'ladi.



Temir-gidroksamat xosil qilish reaksiyasidan preparatning miqdorini fotokolorimetrik usul bo'yicha aniqlashda ham foydalaniladi.

Pilokarpin gidroksloridning chinligini yana uning ishqoriy muhitda natriy nitroprussid bilan qizil olcha rangli birikma hosil qilishi bo'yicha ham aniklanadi. Bu reaksiyadan preparatning miqdorini fotokolorimetrik usul bo'yicha aniqlashda ham foydalaniladi. Preparatdagi xlor ionini odatdagicha kumush xlorid holida ko'rtirib aniqlanadi.

Pilokarpin gidroksloridning miqdorini ko'pchilik alkaloidlarga xos suvsiz sharoitda kislota-asos titrlash usuli bo'yicha aniqlanadi. Buning uchun ma'lum miqdordagi preparatni suvsiz atsetat kislota eritmasini simob (II)-atsetat va kristall binafsha indikator ishtirokida perxlorat kislotasining 0,1 mol/l eritmasi bilan titrlanadi.

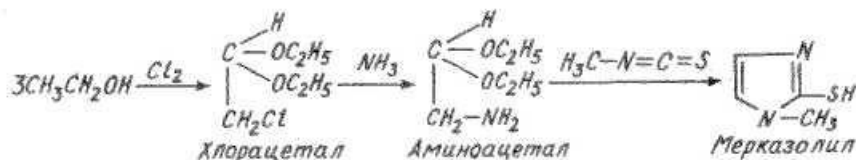


Preparatning miqdorini yana uning tarkibidagi vodorod xloridga asoslanib, neytrallash usuli bo'yicha aniqlash mumkin. Buning uchun ma'lum miqdordagi preparatni neytral-langan spirt eritib, fenolftalein indikator ishtirokida natriy gidroksidning 0,1 mol/l eritmasi bilan titrlanadi.

Pilokarpin gidrokslorid asosap ko'z kasalliklarida (glaukomada) ko'z ichki bosimini pasaytiruvchi va ko'z qorachig'ini toraytiruvchi modda sifatida 1—2% li eritma holida yoki 1—5% li surtma dori shaklida ishlatiladi. Preparat og'zi mahkam yopiladigan idishlarda «A» ro'yxati bo'yicha saqlanadi.

Imidazol va imidazolinning sintetik preparatlari

Imidazol va imidazolinning sintetik preparatlariga merkazolil, metronidazol, etimizol va klofelin kirib, ular turli usullar bo'yicha olinadi. Masalan, merkazolilni etil epirti asosida quyidagi sxema bo'yicha sintez kilib olinadi. Bunda avval spirtni erkin xlor yordamida xlorlab, oddiy efirsimon birikma xloratsetalga o'tkaziladi, keyinchalik uni ammiak bilan o'zaro reaksiyaga kiritirib aminoatsetal olinadi. Reaksiyaning oxirgi bosqichida amino-atsetalga metilamintiougl'erod ta'sir ettirib merkazolil olinadi:



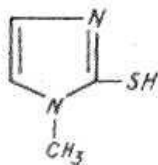
Metronidazolni quyidagi kimyoviy tenglamalar bo'yicha etilendiamindan sintez kilib olinadi:

Imidazol qator preparatlaridan etimizolni o-diamino-benzol asosida quyidagi kimyoviy tenglamalar bo'yicha sintez qilib olinadi:

MERKAZOLIL

Mercasolilum

1 – metil – 2-merkaptoimidazol



$\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S}$

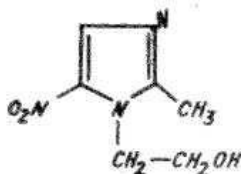
M.m. 114,17

Merkazolil kuchsiz o'ziga xos hidli va taxir mazali, oq yoki biroz sarg'imtir kristall kukun bo'lib, suvda, spirta, xloroformda engil eriydi, efirda kam eriydi. U 144—147°S haroratda suyuqlanadi.

METRONIDAZOL

Metronidasolum

2- metil-5- nitroimidazol — 1- etanol



$\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$

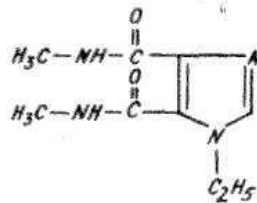
M.m. 171,17

Metronidazol hidsiz, oq yoki biroz sarg'imtir kristall kukun bo'lib, suvda eriydi, spirt, xloroform va efirda kam eriydi. 159—163°S haroratda suyuqlanadi.

Etimizol

Aethimizolum

Bis—(metilamid)-!-etilamidazol-4, 5-dikarbon kislota



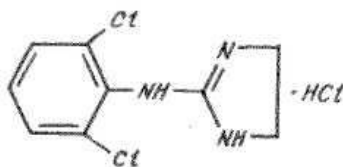
M.m. 210,24

Etimizol hidsiz, oq yoki biroz sarg'imtir kristall kukun bo'lib, suvda kam eriydi, spirt va atsetonda eriydi, xloroformda engil eriydi. 142, 145°C haroratda suyuqlanadi.

KLOFELIN

Clophelinum

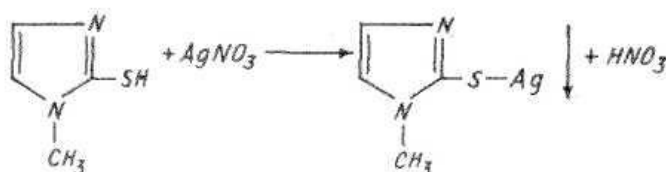
2- (2, 6-dixlorfenilamin)-2-imidazolin, gidrokslorid



M.m. 266, 60

Klofelin oq kristall kukun bo'lib, suvda eriydi, spirta qiyin eriydi, xloroform va efirda esa erimaydi.

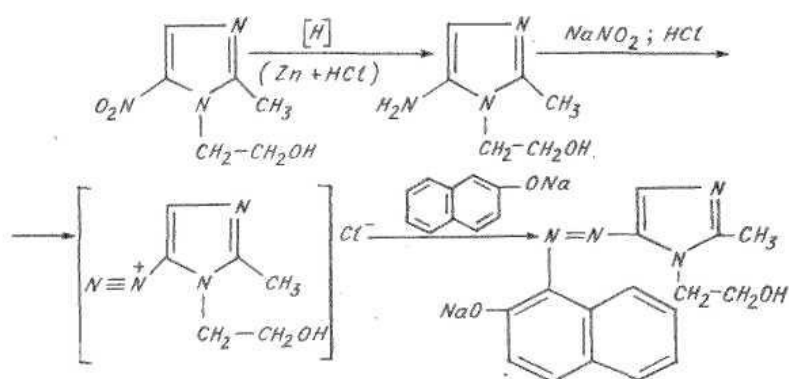
Imidazol guruh preparatlarining chinligini aniqlashda quyidagi reaksiyalardan foydalaniladi. Masalan, Davlat farmakopeyasi ko'rsatgan usul bo'yicha merkazolilni undagi sulfidrin guruhi asosida kumush nitrat eritmasi ta'sirida oq ch'kma holida cho'ktirib bilinadi:



Cho'kma nitrat kislota ning ortiqchasida erib ketadi. Merkazolil shu xilda mis (2)-sulfat bilan kulrang, ko'rg'oshin atsetat bilan esa sariq rangli suvda erimaydigan tuzlar hosil qiladi.

Merkazolilning natriy gidroksiddagi eritmasi natriy nitroprussid bilan yashil rangga o'tib ketuvchi sariq rangli birikma hosil qiladi. Keyinchalik unga atsetat kislota k'ysilsa, yorqin ko'k rangga o'tadi.

Metronidazolning chinligi uning tarkibidagi nitroguruh asosida azobo'yoq hosil qilish reaksiyasi bo'yicha aniqlanadi. Bunda avval nitroguruhni rux kukuni va xlorid kislota ishtirokida aminoguruhgacha qaytarib, so'ngra uni diazotirlab, -naftolning ishqordagi eritmasi qo'shilganda, qizil,to'q sariq rangli azobo'yoq hosil qiladi.

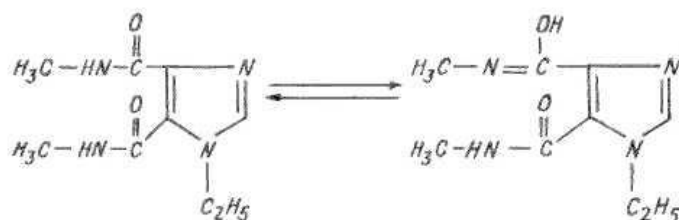


Metronitsdazol pikrin kislota bilan 148—153°S haroratda suyuqlanib ketadigan sarg'imir oq cho'kma holida qo'sh molekulyar tuz hosil qiladi. Preparatning chinligini spektrofotometriya usuli bo'yicha ham aniqlash mumkin. Uning 0,001% spirtidagi eritmasi 312 nm to'lqin uzunligida maksimum nur yutadi.

Etimizoldagi metilamid guruhlarini natriy gidroksid yordamida qizdirish orqali parchalab va undan ajralib chikkan metilaminni o'ziga xos hidi bo'yicha yoki suv bilan qo'llangan qizil lakmus qog'ozini ko'k rangga bo'yashidan bilinadi.

Etimizol ko'pchilik uchlamchi azot saqlagan geterotsiklik birikmalarga o'xshash turli organik bo'yoq moddalar bilan har xil rangli qo'sh molekulyar birikmalar hosil qiladi. Masalan, preparatning suvdagi eritmasiga 0,1% li bromtimol ko'ki va xloroform qo'shib chayqatilsa, xloroform qatlami sariq rangga bo'yaladi.

Etimizol molekulasidagi metilamid guruhlarini hisobiga, unda kuchsiz kislota xossasi mavjud.



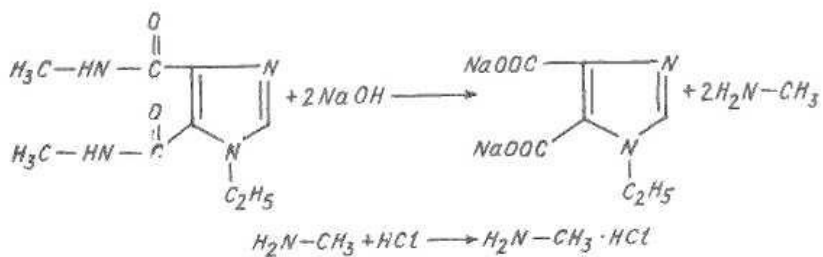
Shuning uchun ham preparat og'ir metall tuzlari (mis (P)-sulfat, kobalt xlorid va boshqalar) bilan har xil rangli tuzlar hosil qiladi.

Klofelinning chinligi spektrofotometriya usuli bo'yicha aniqlanadi. Uning 0,02% li suvdagi eritmasining maksimum nur yutishi 272 nm va 280 nm to'lqin uzunligi sohalarida bo'ladi.

Klofelindagi xlor ionini nitrat kislota muhitida kumush xlorid ok pishloqsimon cho'kma holida cho'ktirib aniqlanadi. Bu erda ko'rilayotgan preparatlarning miqdori turli usullar bo'yicha aniqlanadi. Masalan, merkazolilning miqdorini purin alkaloidlari, teofillin va teobro-minlarga o'xshash bavoysita neytrallash usuli bo'yicha aniqlanadi. Bunda ma'lum miqdordagi preparatning suvdagi eritmasiga kumush nitrat eritmasi kyshtiladi va reaksiya natijasida ekvivalent miqdorida ajralib chiqqan nitrat kislotani natriy gidroksidning 0,1 mol/l eritmasi bilan titrlanadi (reaksiya preparatning chinligini aniqlashda keltirilgan).

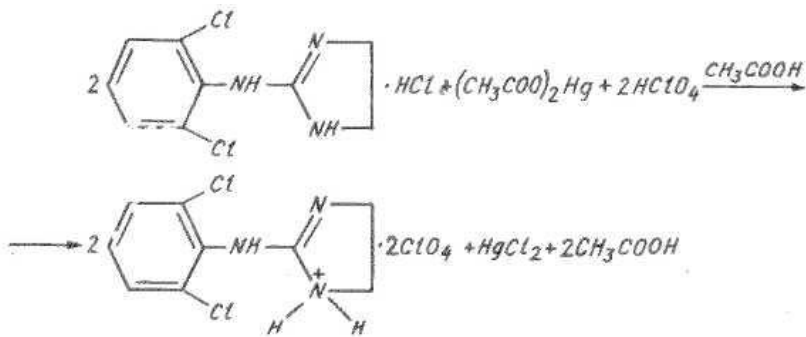
Etimizolning miqdori vaqtinchalik farmakopeya maqolasida keltirilgan neytrallash usuli bo'yicha aniqlanadi. Bunda ma'lum miqdordagi preparatning namunasi natriy gidroksidning 30% li eritmasi ta'sirida gidrolizlanadi va natijada ajralib chiqqan metilaminni suv bug'lari yordamida sovutgich orqali ma'lum hajm 0,1 mol/l xlorid kislota eritmasi solingan, qabul qiluvchi kolbaga haydaladi. Metilagiin to'la

haydalgandan so'ng, kolbadagi reaksiyaga kirishmay qolgan kislotaning ortiqchasini natriy gidroksidning 0,1 mol/l eritmasi bilan titrlanadi.



Metronidazol va klofelinning miqdori suvsiz muhitda kislota-asos titrlash usuli bo'yicha aniqlanadi. Bu usul bo'yicha metronidazolni aniqlashda erituvchi sifatida suvsiz sirka kislota, klofelinni aniqlashda esa suvsiz chumoli kislota bilan sirka ангидриди olinadi. Ikkala preparat-ning ham eritmasi perxlorat kislotaning sirka kislotadagi 0,1 mol/l eritmasi bilan titrlanadi. Indikator sifatida kristallik binafsha olinadi va suyuqlik och yashil rangga o'tguncha titrlanadi.

Klofelinni kislota-asos titrlash usuli boyicha aniqlashda, undagi vodorod xloridni yomon dissotsiatsiyanuvchi simob dixlorid tuziga o'tkazish maqsadida reaksiyani simob atsetat ishtirokida olib boriladi:



Bu erda ko'rilayotgan preparatlar kimyoviy tuzilishinipg asosini imidazol yoki imidazolin (klofelin) tashkil kilgan bo'lsada, tarkibidagi radikallarning turli bo'lishi ularning farmakologik ta'sirlari o'zgarishiga sabab bo'ladi. Masalan, merkazolil antitireoidin ta'sirga ega bo'lib, u qalqonsimon bezining triyodtironin va tiroksin gormonlarini sintez qilish faoliyatini susaytiradi. Uni odatda diffuziyali toksik buqoq kasalligini davolashda 0,005 g dan kuniga 3—4 marta ichiriladi. Merkazolilni 0,005 g dan tabletkalarda chiqariladi.

Metrinidazolni o'tkir va surunkali trixomonadoz kasalligini davolashda kuniga 2 marta 0,25 g dan ichiriladi. Preparat tabletkalarda 0,25 va 0,5 g dan chiqariladi.

Etimizol nafas markazi ishini kuchaytiradi. Preparatni narkotik va analgetik moddalar bilan za'rlanganda va jarro'lik amaliyotida narkozdan kelib chi'gan nafas olish kiyinlashganda 1% va 1,5% li eritmasi mushak orasiga yoki venaga yuboriladi.

Etimizolni yana yallig'lanishga va allergiya kasalliklariga qarshi modda sifatida 0,1 g dan kuniga 3—4 marta ichiriladi. Uni 1% va 1,5% li eritma holida 3 va 5 ml dan ampulalarda va 0,1 g dan tabletkalarda chiqariladi.

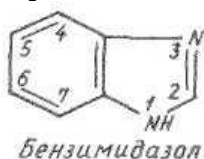
Klofelin kuchli va turg'un gipotenziv ta'sirga ega bo'lib, uni gipertoniya kasalligini davolashda 0,075 mg dan kuniga 2—4 marta ichiriladi yoki 0,5—1,0 ml dan 0,01 % li eritmasi mushak yoki teri orasiga yuboriladi. Preparat ko'zni, glaukoma kasalligini davolashda surtma dori sifatida ham ishlatiladi. Klofelinni 0,075 mg va 0,15 mg dan tabletkalarda hamda 1 ml dan 0,01% li eritma qolida ampulalarda chikariladi.

Merkazolil, metrinidazol va etimizolni «B» ro'yxati bo'yicha og'zi mahkam berkitilgan idishlarda, yorug'lik tushmaydigan joylarda saqlanadi.

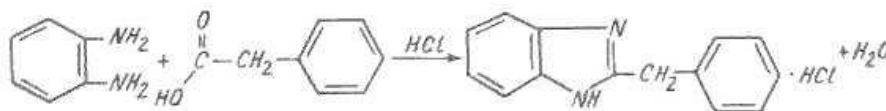
Klofelinning kukun holdagisi og'zi mahkam yopilgan idishlarda «A» ro'yxati bo'yicha, tabletka va ampuladagi eritmasi esa «B» ro'yxati bo'yicha saqlanadi.

Benzimidazol hosilalari

Benzimidazol imidazolning benzol bilan kondensirlangan bitsiklik hosilasi bo'lib, u dibazol preparatining asosini tashkil qiladi.



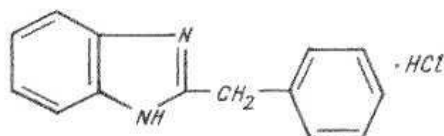
Dibazolni. rus olimlaridan B. A. Poroy-Kashits, S. V. Anichkov, A. S. Efros va O. F. Ginzburglar quyidagi tenglama bo'yicha o- fenildiaminga fenilatsetat kislota ta'sir ettirib olishgan.



DIBAZOL

Dibazolum

2- benzilbenzimidazol, gidroxlord

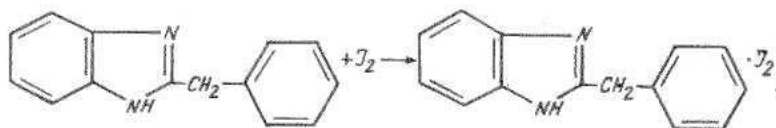


$C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$

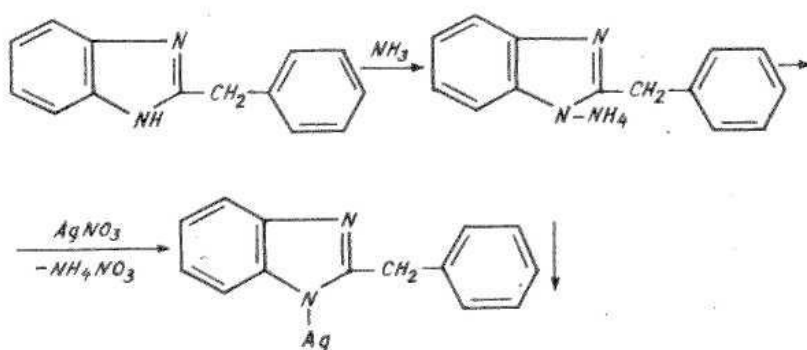
M.M. 244,73

Dibazol taxir, sho'rtang mazali, oq yoki biroz sarg'imtir kristall kukun bo'lib, suv va xloroformda kiyin eriydi, spirtida engil eriydi, atsetonda kam eriydi. U 182—186°C haroratda sukjlanadi. Gigroskopik xossali moddadir.

Dibazol chinligini aniklash uning kuchsiz xlorid kislotali muhitida yod eritmasi ta'sirida qizg'ish kumushsimon cho'kama hosil qilishiga asoslangan.

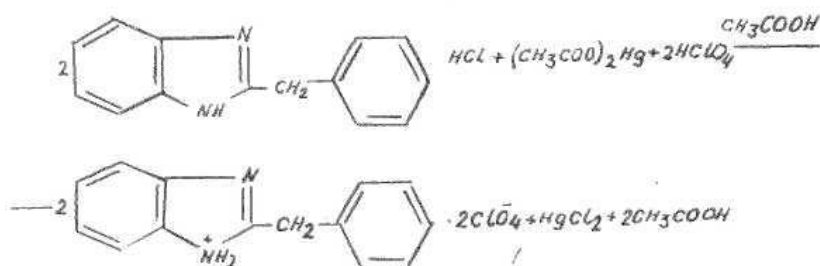


Dibazolning chinligini ushbu farmakopeya reaksiyasidan tashqari, uning spirtidagi eritmasidan ammiak eritmasi ishtirokida kumush nitrat bilan oq cho'kama holidi cho'ktirib ham aniklash mumkin.



Preparat tarkibidagi xlor ionini aniqlashda avval dibazolni uning eritmasidan ammiak eritmasi ta'sirida asos holida cho'ktirib, so'ngra filtratda xlor ionini kumush xlorid holida cho'ktirib aniqlanadi.

Dibazolning miqdori kislota-asos titrlash usuli bo'yicha aniqlanadi. Bunda preparatning suvsiz sirka kislotadagi eritmasini simob (P)-atsetat va kristallik binafsha indikator ishtirokida perxloratni 0,1 molG'l sirka kislotadagi eritmasi bilan titrlanadi.



Dibazol farmakologik ta'siri jihatidan papaverin gndroxloridga o'xshash bo'lib, uni kon tomirlari va ichki organ sillik mushaklari spazmasida 0,02 g dan ichiriladi yoki 1—2 ml dan 1% va 2% li eritma holida teri ostiga yuboriladi.

Dibazol og'zi mahkam berkitilgan idishlarda saqlanadi. Uni saqlash jarayonida gigroskopik xossaga ega ekanligini ham e'tiborga olish zarur.

NAZORAT SAVOLLARI:

- 1.Imidazol guruhiga kirgan dori moddalarning tavsifi.
- 2.Imidazol guruhiga kirgan dori moddalarning olinish usullari.
- 3.Imidazol guruhiga kirgan dori vositalarining tahlil usullari.
- 4.Tibbiyotda ishlatiladigan tabiiy va sintetik hosilalari

MUSTAQIL ISH TOPSHIRIQLARI:

Benzimidazol hosilalari bo`lgan dori preparatlari tahlili.

TAVSIYA ETILADIGAN ASOSIY VA QO`SHIMCHA ADABIYOTLAR RO`YXATI:

1. Аксенова Э.Н., Андрианова О.П., Арзамасцев А.П. и др. Руководство лабораторным занятиям по фармацевтической химии. М., Медицина, 1987 г.-412 с.
2. Арзамасцев А.П. Сенов П.Л. Стандартные образцы лекарственных веществ. М., 1978.- 254 с.
3. Арзамасцев А.П., Печенников В.М., Радионова Г.М. и др. Анализ лекарственных смесей-М., "Спутник", 2000 г.- 276 с.
4. Арзамасцев А.П., Яскина Д.С. Ультрафиолетовые и инфракрасные спектры лекарственных веществ, М., 1975.-245 с.
5. Арзамасцев А.П.и др. Фармацевтическая химия. М.: «Геотар-Мед», 2005.-620 с.
6. Арзамасцев А.П.и др. Анализ лекарственных смесей. Москва, 2000 г.-354 с
7. Базисная и клиническая фармакология. В 2 т/под. редак. Катцунга Б.Г., М.: Бином; 1998 г.
8. Беликов В.Г. Лабораторные работы по фармацевтической химии М., 1989. -375 с.
9. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. –Москва. МЕДпресс, 2008.
- 10.Берштейн И.Е., Каминский Ю.Л. Спектрофотометрический анализ в органической химии., Л., 1975. -453 с.
- 11.Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотоколориметрическим и спектрофотометрическим методом анализа. Л., 1976. -407 с.
- 12.Государственная фармакопея, X изд, 1968. -1076 с.
- 13.Государственная фармакопея, XI изд, Т 1. М. 1987. -334 с.
- 14.Государственная фармакопея, XI изд, Т 2. М., 1990. -398 с.
15. Ибодов А.Ю. Фармацевтик кимё. I т. Тошкент, Абу Али ибн Сино, 1996. -515 б.
- 16.Ибодов А.Ю. Фармацевтик кимё. II т. Тошкент, Абу Али ибн Сино, 1996. -574 б.
- 17.Ионин Б.И., Ершов Б.А. ЯМР - спектроскопия в органической химии, Л., Химия, 1967.
18. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография. 1 т. М.. 1981. -616 с.
19. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография. 2 т. М.. 1981. 522 с.
- 20.Логинова Н.В., Полозов Г.И. Введение в фармацевтическую химию. Минск Электронная книга БГУ, 2004. -252 с.
- 21.Максютина Н.П. Анализ фармацевтических препаратов в лекарственных формах, Киев, 1976. -247 с.
22. Максютина Н.П. и др. Методы анализа лекарств, Киев, 1984 г. -222 с.
- 23.Максютина Н.П. и др. Методы идентификации фармацевтических препаратов. Киев, 1978. -240 с.

- 24.Машковский М.Д. Лекарственные средства, М., Медицина, Т. 1. 1998. - 543 с.
- 25.Машковский М.Д. Лекарственные средства, М., Медицина, Т. 2. 1998. - 590 с.
- 26.Международная фармакопея (Общие методы анализа). Женева, 1981, 1 т. -243 с.
- 27.Международная фармакопея (Сертификации для контроля качества фарм препаратов). Женева, 1983, 2 т. -364 с.
- 28.Международная фармакопея (Сертификации для контроля качества фарм препаратов), Женева, 1990, 3 т. -435 с.
- 29.Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия. Т.1,2 М., Медицина, 1976 г. - 827 с.
- 30.Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. Под ред. Арзамасцева А.П. М., Медицина, 2001.- 380 с.
- 31.Ўзбекистон Республикасида фармацевтика фаолияти, (проф. А.Н. Юнусходжаев тахрири остида), I китоб, Тошкент, Абу Али Ибн Сино, 2001. -288 б.
- 32.Ўзбекистон Республикасида фармацевтика фаолияти, (проф. А.Н. Юнусходжаев тахрири остида), II китоб, Тошкент, Абу Али Ибн Сино, 2001. -336 б.
- 33.Ўзбекистон Республикасида фармацевтика фаолияти, (проф. А.Н. Юнусходжаев тахрири остида), III китоб, Тошкент, Абу Али Ибн Сино, 2003. -434 б.
- 34.Фармацевтична хімія за загальною редакцією проф. П.О. Безуглого, Харків, - 2002 г. -448 с.
35. Фармацевтичний аналіз за загальною редакцією проф. П.О. Безуглого, Харків, -2001 г. -240 с.
- 36.Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия. В 2-х томах. М.: «Высшая школа», 2001. 882 б.
- 37.Шаршунова Н., Шварц В., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии, М. Мир, 1980. 1 т, -295 с.
- 38.Шаршунова Н., Шварц В., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии, М. Мир, 1980. 2 т, -621 с.
39. Яхонтов Л.М., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. М., 1983. -272 с.
- 40.European Pharmacopoeia. Council of Europe, 1997. 3 rd Edition. – Strasbourg, 1997. -1799 p.
- 41.I.K.Azizov. Collection of Legal Documents on Turnover of Drugs, Psychotropic Substances and Precursors in the Republic of Uzbekistan, Tashkent, 2006. -226 P.
- 42.The United States Pharmacopoeia, 2003.
- 43.Ubaydullaev Q. A. va boshqalar. “Farmatsevtik kimyo”. Toshkent, 2006 y. - 320 b.