

УДК 615.07

Анализ лекарственных веществ фотометрическими методами. Опыт работы отечественных специалистов

В. Г. Беликов

ВЛАДИМИР ГЕОРГИЕВИЧ БЕЛИКОВ — доктор фармацевтических наук, профессор, заслуженный деятель науки РСФСР, заведующий кафедрой фармацевтической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии. Область научных интересов: анализ лекарственных веществ.

357532 Пятигорск, просп. Калинина, 11, Пятигорская государственная фармацевтическая академия, тел. (87933)9-20-76, факс (87933)9-31-16, E-mail pgfa@megalog.ru

Анализ лекарственных веществ, или фармацевтический анализ составляет основной раздел фармацевтической химии — прикладной науки, которая базируется на теориях и законах химических наук, но имеет и свои специфические особенности. Объектами фармацевтического анализа являются самые различные по природе и строению вещества — от простых неорганических, алифатических и ароматических соединений до сложных природных биологически активных веществ, имеющих гетероциклическую структуру, в том числе содержащихся в растительном сырье алкалоидов, гормонов, витаминов, антибиотиков и их синтетических аналогов. В практике биофармацевтического анализа имеют дело с биологическими жидкостями (моча, кровь), в которых определяют содержание лекарственных веществ и их метаболитов. Лекарственные препараты обычно содержат примеси промежуточных продуктов синтеза или сопутствующих веществ, причем количества анализируемых компонентов колеблются от долей миллиграмма до нескольких граммов.

Контроль качества лекарственного вещества включает три основных этапа: испытание на подлинность (идентификация), испытание на чистоту (определение примесей) и количественное определение фармакологически активного компонента. Фармацевтический анализ осуществляется на всех этапах разработки, в процессе производства, контроля качества конечного продукта и многочисленных лекарственных форм, представляющих собой смеси нескольких лекарственных и вспомогательных веществ. Из-за столь широкого многообразия объектов требования к чувствительности, правильности, воспроизводимости, продолжительности анализа могут быть различными. Вот почему в фармацевтическом анализе используют как химические, так и физико-химические методы, преимущества которых общеизвестны.

Физико-химические методы все шире внедряются в фундаментальные фармацевтические исследования и в практику фармацевтического анализа. Они используются для идентификации и количественного определения различных групп лекарственных веществ [1], их стандартных образцов [2], а также таблеток, мазей,

инъекционных растворов, капель и других многокомпонентных лекарственных смесей [3, 4]. Наиболее доступны для использования в фармацевтическом анализе фотометрические методы, в частности спектрофотометрия в ИК- и УФ-областях, фотометрия в видимой области спектра и их различные модификации. Эти методы включены в Государственную фармакопею СССР [5], в Международную фармакопею [6] и национальные фармакопеи многих стран, а также в другие нормативные документы — фармакопейные статьи, представляющие собой государственные стандарты, содержащие перечень показателей и методов, используемых для контроля качества лекарственного средства.

Включению разработанных методик в нормативные документы предшествуют широкие исследования в области фармацевтического анализа. Число выполненных и опубликованных работ по использованию фотометрических методов огромно. Поэтому в данном обзоре мы остановимся только на работах отечественных ученых, которые имеют отношение к лекарственным средствам, производимым в нашей стране.

Для установления подлинности лекарственных веществ фармакопеи [5, 6] используют, наряду с прочими физическими и химическими методами, ИК-спектроскопию — метод, обеспечивающий наиболее объективную идентификацию. ИК-спектры испытуемых лекарственных веществ сравнивают либо с полученным в тех же условиях спектром стандартного образца, либо с прилагаемым спектром, снятым ранее для данного лекарственного вещества. ИК-спектроскопия была применена также для исследования стандартных образцов лекарственных веществ группы стероидов [2], для идентификации производных 1,4-бензодиазепина [7], качественного и количественного анализа противоопухолевых препаратов, являющихся производными бис-β-хлорэтиламина [8], лекарственных веществ на основе производных бензолсульфамида в присутствии продуктов деструкции [9], никотиновой кислоты и её производных [10], производных пиразола и салициловой кислоты [11]. По наличию азидогруппы, имеющей характерную полосу при 2130—2080 см⁻¹, можно идентифицировать азидотимидин [12], по набору полос поглощения в высоко-

средне- и низкочастотной (менее 1300 см^{-1}) областях — синтетические пептидные соединения: тимоген, тимодепрессин, неоген [13]. ИК-спектр корданума (адренолитическое вещество) позволяет идентифицировать его в биологическом материале при выполнении судебно-химических исследований [14].

Наряду с ИК-спектроскопией в анализе лекарственных веществ используют различные варианты УФ-спектрофотометрии органических соединений [15]. В первых работах в данном направлении [16—18] обобщено состояние и намечены перспективы использования этого метода. Сформулированы подходы к применению УФ-спектрофотометрии в стандартизации лекарств [19], разработаны различные способы выполнения анализа [1]. В представленных в фармакопеях [5, 6] и другой нормативной документации методах испытаний на подлинность идентификацию осуществляют обычно по общепринятым параметрам УФ-спектров — длине волн максимумов и минимумов светопоглощения и по удельному показателю поглощения. Для этой цели могут быть использованы также такие параметры, как положение и полуширина полосы поглощения, фактор асимметрии, интегральная интенсивность, сила осциллятора. При контроле по этим параметрам повышается специфичность качественного анализа. Перечисленные параметры были использованы для идентификации антибиотика тетрациклина и его производных [11], синтетических производных алкалоидов тропанового ряда (тропаин, тропafen, гоматропин гидробромид) и продуктов их гидролиза [20], производных индола (диазолин, димекарбин, индопан, мексамин, серотонина адипинат) [17].

На основе УФ-спектрофотометрии разработана унифицированная методика анализа сульфаниламидных препаратов [21], усовершенствована методика стандартизации лекарственных веществ, являющихся производными барбитуровой кислоты [22], предложен способ идентификации производных 1,4-бензодиазепина путем компьютерного преобразования спектра в цифровую форму и сравнения со стандартом аналоговых спектральных кривых [7]. Метод УФ-спектрофотометрии перспективен для контроля качества лекарственных средств, полученных на основе носителей, содержащих магнетит и проявляющих магнитные свойства [23, 24], бромсодержащего лекарственного вещества теброфена [25], оксазила [26], парацетамола [27], противоожогового препарата ксимедона [28]. Мукополисахарид гепарин определяют в УФ-области при 257 нм [29].

В ряде случаев для фотометрического определения лекарственных веществ используют видимую область спектра. Анализ основан на проведении цветных реакций с последующим измерением оптической плотности на спектрофотометрах и фотоколориметрах [17]. Так, в качестве реактивов для фотоколориметрического определения применены 1,4-бензохинонхлоримин [30], 1,2-нафтохинонсульфонат натрия [31], нитропруссид натрия, соли железа [11, 17] и др. Разработаны методики фотоколориметрического определения на основе реакции diazotирования и азосочетания синэстрола, диэтилстильбэстрола, октэстрола и других лекарственных веществ, содержание которых в лекарственных формах составляет один или несколько миллиграммов. В этих случаях применение титриметрии неприемлемо [17, 32]. Спектрофотометрия в ви-

димой области использована для определения тиамин-бромид, фосфотиамин и кокарбоксылазы по реакции с нингидрином [33], анестезина, новокаина, новокаинамида и *l*-аминосалицилата натрия с 4-хлор-5,7-динитробензофуразаном и его N-оксидом [34].

В фармацевтическом анализе спектрофотометрию в УФ- и видимой областях нередко сочетают с методами разделения (тонкослойная и другие виды хроматографии) [17, 35]. На основе сочетания этих методов предложены методики фотоколориметрического определения природных соединений в растительном и животном сырье. Разработаны методики определения флавоноидов, основанные на образовании окрашенного продукта с хлоридом алюминия в среде уксусной кислоты (406—410 нм), для стандартизации гомеопатических настоек, получаемых из туи [36] и чистотела [37]. На основе реакции с гидроксамовым реактивом разработан способ фотоколориметрического определения иридоидов (биологически активные вещества в растениях) в сырье и настойке пиона [38] и в сырье пустырника [39].

Как известно, повышенной точностью обладают дифференциальные методы фотометрических измерений, осуществляемые с использованием раствора сравнения, содержащего определенное количество стандартного образца испытуемого вещества. Такой прием приводит к расширению рабочей области шкалы прибора, позволяет увеличить концентрацию анализируемых растворов и в конечном счете повышает точность определения. Напомним, что основы этого метода и его применение в анализе неорганических соединений обобщены в монографии [40].

Дифференциальный метод измерений эффективен в спектрофотометрических определениях как в УФ-, так и в видимой областях спектра, в том числе в фотоколориметрии. Объектами дифференциального фотоколориметрического определения могут быть лекарственные формы антипирина, дающие окрашенное соединение с ионом трехвалентного железа, пилокарпина на основе цветной реакции с нитропруссидом натрия [32, 35]. Проведена сравнительная оценка методов прямой и дифференциальной спектрофотометрии в УФ-области для определения производных салициловой кислоты [41], окситетрациклина гидрохлорида [42], антипирина, амидопирина, анальгина, бутадииона и др. [11, 32, 35].

Положительные результаты достигнуты при количественном определении лекарственных веществ, являющихся производными сложных эфиров арилатифатических и ароматических кислот, методом двухсторонней (полной) дифференциальной спектрофотометрии [32, 35, 43]. Напомним, что этот метод основан на фотометрировании растворов, в которых концентрация светопоглощающего вещества может быть не только больше, но и меньше, чем концентрация вещества в растворе сравнения [40].

Описаны способы дифференциального спектрофотометрического определения в УФ-области лекарственных веществ гетероциклического ряда: производных пиразола, имидазола, индола, пиридина, пиримидина, пиперазина, акридина, фенотиазина, а также алкалоидов, стероидных соединений, антибиотиков, витаминов [11, 17, 35].

При анализе методом дифференциальной спектрофотометрии вместо стандартных образцов лекарственных веществ могут быть использованы растворы

стабильных реактивов, приготовленные из фиксаж-аналогов, а также светофильтры, входящие в комплект фотометрических приборов [35, 44]. Разработаны условия выбора таких замещающих стандартных образцов [44]. Например, использование стандартного образца, приготовленного из дихромата калия, позволило расширить область применения дифференциального метода анализа [45]. Предложены методики установления однородности дозирования рибоксина и фосфадена в таблетках, количественного определения аденозина [46] и парацетамола в лекарственных формах [27].

Одним из вариантов дифференциальной фотометрии является ΔE -метод. Сущность его заключается в измерении приращения оптической плотности исследуемого раствора в результате перехода анализируемого вещества в таутомерную или иную форму. Метод применим для анализа смесей только в тех случаях, когда остается неизменным поглощение других компонентов, в том числе примесей, наполнителей. В качестве примеров успешного применения ΔE -метода укажем определение в смесях производных фенолов, фенилалкиламинов, морфина [4, 35], бутадiona [47], баметана сульфата [48]. Метод используется в анализе многокомпонентных лекарственных смесей [4].

Варианты дифференциальной фотометрии имеют целый ряд преимуществ по сравнению с другими методами в отношении точности и объективности оценки качества лекарственных веществ по фармакологически активной части молекул. В результате всесторонних исследований найдены подходы к расширению возможностей метода и рекомендованы новые практические приемы применения дифференциальной фотометрии для контроля качества лекарств. Показана универсальность метода и установлено, что он в несколько раз повышает точность результатов при минимальных затратах анализируемого вещества и реактивов [4, 11, 32].

Весьма перспективным оказалось применение в фармацевтическом анализе метода производной спектрофотометрии, или метода ортогональных функций. Этот метод пригоден для определения одного вещества в присутствии другого, если их спектральные кривые аппроксимируются полиномами различных степеней [49, 50]. Систематические исследования в области использования производной спектрофотометрии для качественного и количественного анализа лекарственных форм позволили разработать унифицированный метод получения производных от УФ-спектров поглощения с учетом их особенностей. Теоретически обоснована и практически подтверждена возможность количественного определения лекарственных веществ в присутствии сопутствующих и вспомогательных веществ, имеющих собственное поглощение линейного характера. Разработан метод подавления нелинейного поглощения, включающий расчет комбинированного полинома с учетом спектра поглощения фона [49]. Этот подход реализован в методиках определения ретинола ацетата и цитраля, парацетамола в присутствии других компонентов [51], лекарственного вещества бромгексина, пептидных биопрепаратов — цитомединов, в частности тимогена [52].

В случае применения производной спектрофотометрии повышается объективность анализа лекарственных веществ в таблетках и в других двух- и трехкомпонентных лекарственных формах, содержащих кофеин, теобромин, теофиллин, фетанол, дибазол, папаверина гидрохлорид [11, 50, 53, 54]. Методики количественного определения по производным УФ-спектров с расчетом комбинированных полиномов позволяют исключить операции по выделению компонентов из смесей и определять в них миллиграммовые дозы лекарственных веществ. Ранее их присутствие подтверждалось только качественными реакциями.

Производная спектрофотометрия открывает широкие возможности идентификации и количественного определения лекарственных веществ в присутствии других компонентов [55, 56]. Так, возможен анализ индометацина, ибупрофена, фенобарбитала в таблетках. Метод был использован для испытания на подлинность бонафтона (лекарственное вещество на основе производного 6-бром-1,2-нафтохинона), лекарственных форм, содержащих производные пурина [58], левомецетина в смесях с метилурацилом, сульфацилом натрия, новокаином, фурацилином, ацетилсалициловой кислотой, эфедрином [59]. Широкие исследования привели к разработке и совершенствованию способов фотометрического анализа растительных объектов и фитопрепаратов, в том числе ромашки, пастушьей сумки, термопсиса, шалфея [60]. Показано, что с помощью производной спектрофотометрии можно определять суммарное содержание тимола и карвакрола в экстракте чабреца [61]. Разработана методика дифференциальной спектрофотометрии для определения содержания флавоноидов в листьях и почках березы белой с погрешностью, не превышающей 5,2 % [62].

Современные физико-химические методы позволили в ряде случаев заменить сложные, дорогостоящие, требующие наличия подопытных животных методики биологической оценки качества лекарственных веществ. В частности, сопоставимые результаты были достигнуты при анализе антибиотиков тетрациклинового ряда методом прямой и дифференциальной спектрофотометрии [42] и аминокликозидных антибиотиков экстракционно-фотометрическим методом с использованием в качестве реактива калькона (кислотный краситель) в присутствии других антибиотиков в биологических жидкостях [63].

В последние годы опубликовано несколько обзоров по использованию различных фотометрических методов для контроля качества и стандартизации лекарственных веществ [64—67]. Наряду с другими физико-химическими методами для анализа водорастворимых витаминов группы В рекомендованы методы прямой и дифференциальной спектрофотометрии [65], для анализа жирорастворимых витаминов А, Е, Д [66] и производных барбитуровой кислоты [66] — методы спектрофотометрии в УФ- и видимой областях, а также производная спектрофотометрия [66]. Лекарственные препараты, содержащие гестагенные гормоны, определяют методом спектрофотометрии в УФ- и видимой областях [67].

Фотометрические методы в сочетании с методами изолирования или разделения находят применение при определении лекарственных веществ и их мета-

болитов в биологических жидкостях [17]. Разработана спектрофотометрическая методика определения новокаинамида, лидокаина [60], этимизола и метронидазола в моче при совместном присутствии [68].

В ряде случаев при анализе двух- и трехкомпонентных лекарственных форм удавалось достигнуть оптимальных результатов одновременного разделения и определения компонентов с помощью экстракционной фотометрии и в том числе дифференциальным методом измерения. В качестве реактивов на органические лекарственные вещества, содержащие в молекуле третичный азот, применимы красители, в частности, метиловый оранжевый, оранжевый Ж, бромфеноловый синий, конго красный, зозинат натрия, тропеолин 000-I, кислотный ярко-оранжевый, бромкрезоловый пурпуровый и другие, образующие с лекарственными веществами ионные ассоциаты. Этот метод с использованием бромтимолового синего и бромфенолового синего результативен для анализа производных хинуклидина, бензимидазола, пирролидина [69, 70], четвертичных аммониевых соединений [70], а также ряда производных индола, сложных эфиров арилалифатических кислот, содержащих третичный азот, эфедрина гидрохлорида, диэтифена, циклодола, димедрола, промедола, бигумалья, дипразина, новокаинамида в лекарственных формах, включающих несколько компонентов [11, 17]. Экстракционно-фотометрический анализ на основе реакции с метиловым оранжевым дает возможность определять тропановые алкалоиды, в том числе в растительном сырье, настояках, экстрактах [72], фентанила в 0,005 %-ном растворе для инъекций [73]. Ряд преимуществ показало использование субстехиометрического варианта экстракционно-фотометрического анализа [17].

В случае перекрывающихся полос УФ-поглощения компонентов смеси определение с достаточной точностью можно выполнить методом Фирордта [4, 15, 19, 74] и модифицированным методом Фирордта [19]. Последний позволяет упростить расчеты и сократить продолжительность анализа. В частности, этот метод был реализован при анализе смеси бромкамфоры с фенобарбиталом, парацетамола в сочетании с ибупрофеном, аскорбиновой кислотой и гидрохлоридом метоклопрамида, лекарственных форм, содержащих смеси сульфаниламидных препаратов [11, 17, 35]. Модифицированным методом Фирордта удается анализировать левомицетин в мазях «Левомиколь», «Кортомицетин», «Гиоксизон» без предварительного разделения компонентов [60, 70].

Фармацевтическая химия является одной из первых областей фармацевтической науки, в которой стали широко применяться методы планирования экспериментов. В этом направлении выполнено большое число работ, которые обобщены в монографиях и обзорах [43, 76—79]. Показано, что применение различных математических методов позволяет осуществить объективный выбор оптимальных условий и, как правило, повысить точность анализа. Причем эта работа выполняется с постановкой значительно меньшего числа экспериментов, чем при выборе условий анализа обычными классическими приемами [11, 76, 78].

Методом симплексного планирования экспериментов были построены математические модели оптимальной области анализа, позволяющие теоретически обосновать выбор условий образования и экстракции

ионного ассоциата при экстракционно-фотометрическом анализе. Для поиска условий максимального экстрагирования ионной пары лекарственное вещество—метиловый оранжевый и изучения корреляции исследуемых процессов был применен метод центрального композиционного планирования второго порядка. При этом установление оптимального режима экстрагирования осуществлялось по четырехшести факторным симплексным планам. В результате получена геометрическая модель области максимального экстрагирования ассоциатов, которая позволяет не только установить степень влияния исследуемых факторов (рН среды, концентрация красителя, объемы водной и органической фаз и др.), но дает возможность управления исследуемыми процессами. Математическое моделирование позволяет также делать предположения о механизме образования ионного ассоциата [78, 80].

В заключение отметим, что результаты многочисленных исследований в области фотометрического анализа лекарственных веществ явились основой для разработки общей фармакопейной статьи «Дифференциальная спектрофотометрия и фотоколориметрия», которая включена в Государственную фармакопею [5]. Этот факт подтверждает официальное внедрение метода в практику фармацевтического анализа. Разработан также целый ряд используемых для стандартизации лекарств частных фармакопейных статей, технических условий, методических рекомендаций по анализу лекарственных форм для контрольно-аналитических лабораторий химико-фармацевтических предприятий и аптечных учреждений [11, 60]. Внедрение разработанной нормативной документации несомненно способствует совершенствованию системы контроля и улучшению качества лекарственных средств на всех этапах их производства и потребления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методы анализа лекарств. *Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко и др.* Киев: Здоровья, 1984, 222 с.
2. *Арзамасцев А.П., Сенев П.Л.* Стандартные образцы лекарственных веществ. М.: Медицина, 1978, 248 с.
3. *Арзамасцев А.П., Печенников В.М., Родионова Г. М. и др.* Анализ лекарственных смесей. М.: Компания Спутник, 2000, 275 с.
4. *Погодина Л.И.* Анализ многокомпонентных лекарственных форм. Минск: Высшая школа, 1985, 240 с.
5. Государственная фармакопея СССР. М-во здравоохран. СССР. 11 изд., М.: «Медицина», 1987. Вып. 1. Общие методы анализа, 334 с.
6. Международная фармакопея. Изд. 3-е. Женева: ВОЗ, 1981—1995, т. 1—4.
7. *Жильева М.А., Трофимов А.Р., Раменская Г.В. и др.* Фармация, 1996, т. 45, № 5, с. 35—36.
8. *Козлов Н.Е., Сбежнева В.Г.* Фармация, 1980, т. 29, № 1, с. 33—34.
9. *Лазарян Д.С.* Фармация, 1980, т. 29, № 2, с. 36—38.
10. *Мынка А.Ф., Люта М.Л.* Фармацевт. ж., 1985, № 4, с. 40—43.
11. *Беликов В.Г.* Фармация, 2000, т. 49, № 1, с. 23—25.
12. *Нестеров В.В., Титова А.И., Евтушенко И.С.* Фармация, 1991, т. 40, № 3, с. 30—32.
13. *Каширин Д.М., Сибилев А.В., Белобородов В.Л. и др.* Хим.-фармац. ж., 2000, т. 34, № 11, с. 48—51.
14. *Вольгарам Е.Н.* Судеб.-мед. Экспертиза, 1988, № 2, с. 34—35.
15. *Берштейн И.Я., Каминский Ю.Л.* Спектрофотометрический анализ в органической химии. Л.: Химия, 1975, 230 с.

16. Беликов В.Г. Фармация, 1987, т. 36, №4, с. 11—17.
17. Беликов В.Г. Фармация, 1982, т. 31, №4, с. 54—64.
18. Тенцова А.И., Сенов П.Л., Беликов В.Г. Фармация, т. 27, №1, с.7—12.
19. Технология и стандартизация лекарств. Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. Харьков: ООО «Рирег», 1996, 777 с.
20. Карпенко В.А., Степанюк С.Н. Фармация, 1984, т. 33, №5, с. 50—52.
21. Беликов В.Г., Степанюк С.Н., Байкова Г.Ф. Фармация, 1980, т. 29, №3, с. 37—40.
22. Герникова Е.П., Боковикова Т.Н., Лутцева Т.Ю. и др. Фармация, 1996, т. 45, №1, с. 9—12.
23. Беликов В.Г., Курегян А.Г. Тез. докл. междунар. конф. «Фармация в XXI веке: инновации и традиции». СПб, 1999, с. 228.
24. Денисова М.Н., Черкасова О.Г., Харитонов Ю.Я. Фармация, 1996, т. 45, №3, с. 22—28.
25. Беликов В.Г., Савина Е.Ф., Степанюк С.Н. и др. Хим.-фармац. ж. 1988, т. 22, №8, с. 1009—1011.
26. Чирков С.В., Чекрышкина Л.А. Фармация, 2001, т. 50, №6, с. 27—28.
27. Беликов В.Г., Сами А.А., Соловей Н.В. Фармация, 1995, т. 44, №3, с.41—42
28. Ларина М.Л. Абдулина С.Г., Сидуллина С.А. Фармация, 1999, т. 48, №1, с. 25.
29. Хохлов В.Ю., Селеменов В.Ф., Хохлова О.Н. и др. Хим.-фармац. ж., 1999, т. 33, №8, с. 47—48.
30. Артемченко С.С., Петренко В.В., Жовна Н. П. Ж. аналит. химии, 1985, т. 40, вып. 4, с. 744—746.
31. Васюк С.А., Петренко В.В. Фармация, 1989, т. 38, №6, с. 72—74.
32. Беликов В.Г. Дифференциальная фотометрия. Ставрополь: Кн. изд-во, 1970, 136 с.
33. Бирюк М.А., Петренко В.З. Фармация, 1996, т. 45, №4, с. 37—40.
34. Евгеньев М.И., Гармонов С.Ю., Шакирова А.С. и др. Хим.-фармац. ж., 1999, т. 33, №5, с. 50—54.
35. Беликов В.Г. Фармация, 1979, т. 28, №5, с. 52—63.
36. Селиванчикова И.Б., Лякина М.Н., Костенникова З. П. Фармация, 2001, т. 50, №6, с. 14—16.
37. Фомичева Е.А., Лякина М.Н., Костенникова З.П. Фармация, 2001, т. 50, №5, с. 13—15.
38. Колпакова М.В., Попов Д.М. Хим.-фармац. ж., 1994, т. 28, №7, с. 24—26.
39. Федосеева Л.В., Попов Д.М. Фармация, 1997, т. 46, №4, с. 18—20.
40. Барковский В.Ф., Ганопольский В.И. Дифференциальный спектрофотометрический анализ. М.: Химия, 1969, 168 с.
41. Тираспольская С.Г., Беликов В.Г. Фармация, 1975, т. 24, №1, с. 50—52.
42. Сааведра Ф.Э., Беликов В.Г., Соловей Н.В. Фармация, 1976, т. 25, №1, с. 78—79.
43. Беликов В.Г., Коковкин-Щербак Н.И., Куль И.Я. Ж. аналит. химии, 1969, т. 24, вып. 4, с. 611—619.
44. Беликов В. Г., Ловцева Е.А., Вергейчик Е. Н. Тез. докл. научн. конф., посвящ. 50-летию НИИ фармации. М., 1994, с. 162—163.
45. Беликов В.Г., Степанюк С.Н. Хим.-фармац. ж., 1982, т. 16, №10, с. 101—103 (1253-1255).
46. Ловцева Е.А., Беликов В.Г., Саушкина А.С. Фармация, 1992, т. 41, №5, с. 40—41.
47. Беликов В.Г., Вергейчик Е.Н., Муцуева С.Х. Фармация, 1984, т. 33, №2, с. 44—46.
48. Беликов В.Г., Кочанов В.В. Фармация, 1979, т. 28, №2, с. 28—31.
49. Беликов В.Г., Вергейчик Е.Н. Тез. докл. съезда фармацевтов Молдавии. Кишинев, 1985, с. 88—90.
50. Беликов В. Г., Вергейчик Е. Н., Саушкина А.С. и др. Современные методы анализа фармацевтических препаратов. Науч. тр. ВНИИ фармации. Москва, 1988, т. 26, с. 7—10.
51. Сами А.А., Беликов В.Г., Клочков С.В. Охрана окружающей среды, вопросы экологии и контроль качества продукции. М.:НИИТЭХИМ, 1994, вып. 1, с. 5—7.
52. Беликов В.Г., Овчаренко Л.П., Ремизова И.П. Науч. тр. НИИ фармации. Москва, 2000, т. 39, ч. 2, с. 7—10.
53. Вергейчик Е.Н., Кочанов В.В. Фармация, 1983, т. 32, №2, с. 60—61.
54. Вергейчик Е.Н., Саушкина А.С., Лихота Т.Т. Фармация, 1986, т. 35, №5, с. 43—47.
55. Беликов В.Г., Вергейчик Е.Н. Совершенствование методов контроля качества лекарств. Науч. тр. ВНИИ фармации. Москва, 1980, т. 18, с. 9—13.
56. Беликов В. Г., Вергейчик Е. Н., Муцуева С. Х. и др. Материалы всероссийского съезда фармацевтов. Свердловск, 1975, с. 209.
57. Савина Е.Ф., Беликов В.Г., Вергейчик Е.Н. и др. Фармация, 1990, т. 39, №5, с. 47—50.
58. Беликов В. Г., Вергейчик Е. Н., Саушкина А.С. и др. Фармация, 1981, т. 30, №5, с. 34—38.
59. Беликов В.Г., Саушкина А.С., Нгуен Нгок Ань. Фармация, 2000, т. 49, №1, с.242—243.
60. Беликов В.Г., Вергейчик Е.Н., Компанцева Е.В. и др. Фармация, 2001, т. 50, №2, с. 31—32.
61. Маркова О.М., Клочков С.В. Охрана окружающей среды, вопросы экологии и контроль качества продукции. М.: НИИТЭХИМ, 1994, вып. 2, с. 6—7.
62. Беликов В.Г., Березовская Ю.В. Матер. регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров. Пятигорск, 1999, с. 66—67.
63. Сипливая Л.Е., Кукарека А.В., Костебелов Н.В. Науч. тр. НИИФ, Москва, 1999, т. 38, ч. 2, с. 114—117.
64. Арзамасцев А.П., Лутцева Т.Ю., Садчикова Н.П. Хим.- фармац. ж. 2001, т. 35, №8, с. 47—51.
65. Лутцева А.И., Маслов Л.Г. Хим.-фармац. ж., 1999, т. 33, №9, с. 30—37.
66. Лутцева А.И., Маслов Л.Г., Середенко В.И. Хим.-фармац. ж., 2001, т. 35, №10, с. 41—46.
67. Маслов Л.Г., Евтушенко И.С., Лутцева А.И. Хим.-фармац. ж., 1998, т. 32, №4, с. 45—52.
68. Беликов В.Г., Цыбулина М.Г., Клочков С.В., Вергейчик Т.Х. Судеб.-мед. экспертиза, 1995, №4, с. 27—29.
69. Беликов В.Г., Лукьянчикова Г.И., Блинова Т.И. Фармация, 1986, т. 35, №1, с. 13—16.
70. Лукьянчикова Г.И., Багдасарова И.Я., Блинова Т.И. и др. Фармация, 1984, т. 33, №6, с. 73—76.
71. Беликов В.Г., Лукьянчикова Г.И., Дуккарт Л.Н. Фармация, 1983, т. 32, №1, с. 26—29.
72. Беликов В.Г. Карпенко В.А., Степанюк С.Н. Фармация, 1984, т. 33, №3, с. 76—78.
73. Боковикова Т.Н., Стронова Л.А., Суранова А.В. Фармация, 1991, т. 40, №2, с. 37—40.
74. Левин М.Г., Гризодуб А.И., Георгиевский В.П. Ж. аналит. химии, 1993, т. 48, №4, с. 599—609.
75. Беликов В.Г., Саушкина А.С., Нгуен Нгок Ань Фармация, 1998, т. 47, №3, с. 33—34.
76. Беликов В.Г., Коковкин-Щербак Н.И. Фармация, 1986, т. 35, №6, с. 29—33.
77. Беликов В.Г., Пономарев В.Д., Коковкин-Щербак Н.И. Применение математического планирования и обработка результатов эксперимента в фармации. М.: «Медицина», 1973, 232 с.
78. Грановский Ю.В., Каменев А.И., Беликов В.Г. Ж. Всесоюз. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева, 1980, т. 25, №1, с. 46—54.
79. Пономарев В.Д., Беликов В.Г., Коковкин-Щербак Н.И. Математические методы в фармации. М.: Медицина, 1983, 232 с.
80. Беликов В.Г., Коковкин-Щербак Н.И., Степанюк С.Н. Материалы всесоюз. съезда фармацевтов. Рига, 1974, с. 146—147.