

**ЎБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ**

ГУЛИСТОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

Қўлёзма ҳуқуқида

КИМЁ КАФЕДРАСИ

Мутахассислик: 5A140501 – Кимё (Аналитик кимё)

МЕНГЛИЕВ МИРПЎЛАТ УРОЗМАҲАММАД ЎҒЛИНИНГ

**“АЛЬБЕНДАЗОЛНИНГ СУВДА ЭРУВЧАН КОМПЛЕКСЛАРИНИ
ОЛИШ ВА ЮССХ УСУЛИДА ИДЕНТИФИКАЦИЯ ҚИЛИШ
УСУЛИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ”**

МАВЗУСИДАГИ

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯ

(магистр академик даражасини олиш учун)

Иш кўрилди ва ҳимояга тавсия этилди.

Магистратура бўлими бошлиғи:

_____ О. Сатторқулов

Абдурахмонова

“Кимё” кафедраси мудири:

_____ Ў.

Диссертация дастлабки ҳимояси “Кимё” кафедрасида ҳимоядан ўтди

_____ сонли баённома “_____” “_____” 2021 й.

ГУЛИСТОН – 2021

Магистрлик Диссертация иш Гулистон давлат университети ректорининг 20___ - йил “_____” “_____”даги _____сонли буйруғи билан тасдиқланган.

Магистрлик Диссертация иши Давлат аттестация комиссиясининг _____–сонли йиғилишида муҳокама қилинди ва “_____” балл билан (_____) баҳоланди. (аъло, яхши, кониқарли)

Магистрлик Диссертация иши “Табийй фанлар” факултетининг 2021 - йил “_____” _____ даги _____ –сонли Илмий-услубий кенгаши қарори билан Давлат аттестацияси комиссиясига ҳимоя қилиш учун тавсия этилди.

Факултет декани:

г.ф.н. доц. А.У. Юлдашов

Магистрлик Диссертация иши “Кимё” кафедрасининг 2021 - йил “_____” _____ даги _____ -сонли йиғилишида муҳокама қилинди ва ҳимояга тавсия этилди.

Кафедра мудири:

к.ф.н. доц. Ў.Қ.

Абдурахманова

Магистрлик диссертация иши бажарувчиси 5A140501–кимё мутахасислиги битирувчиси

2-19М-К гуруҳ магистранти _____ М. У. Менглиев

Илмий раҳбар: к.ф.д. _____ А. Д. Матчанов

Гулистон – 2021

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС

ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ

ГУЛИСТОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

Факултет	Табиий фанлар
Кафедра	“КИМЁ”
Ўқув йили	2019-2021
Магистратура талабаси	Менглиев Мирпўлат Урозмаҳаммад ўғли
Илмий раҳбар к.ф.д	А.Д. Матчанов
Мутахассислиги	5A140501- Кимё (аналитик кимё)

МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АННОТАЦИЯСИ

Диссертация ишининг долзарблиги. Маълумки, гельминтлар энг хавфли паразитар касалликлар қаторига киради. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра дунёда 1 миллиарддан ортиқ одам уларни юқтиришади ва ичак гельминтидан ўладиган касаллар сони бактериал, вирусли инфекциялардан ва бошқа паразитар касалликлар ўлимининг умумий сонидан юқори. Аҳолининг ичак гельминтозлари билан касалланиши ўртача 2% ни ташкил қилади. Одамларнинг гельминтларни юқтиришнинг асосий усули ҳайвонлар билан алоқа қилиш, шунингдек, гельминтлар юқтирилган гўшт ва балиқларни озиқ-овқат сифатида истеъмол қилишидир.

Одамлар ва ҳайвонларда гельмитларга қарши курашиш учун жуда катта миқдордаги фармакологик препаратлар тўплами кенг қўлланилади, улар орасида бензимидазол ҳосилалари (мебендазол, медамин, альбендазол ва бошқалар) алоҳида ўрин тутади. Сўнгги пайтларда альбендазол ([5-(пропилтио) -1Н-бензимидазол-2-ил] карбамин кислота метил эфири) ва унинг баъзи дозалаш шакллари (Зентел, Гелмадол, Немозол, Санохал) юқори

терапевтик таъсири туфайли гелмитозни даволашда анча муваффақиятли ишлатилмоқда.

Альбендазол ва унинг маълум бўлган дори шакллариининг зарари уларнинг паст биосингувчанлигидир, шу сабабли улар нисбатан юқори дозаларда ишлатилиши керак. Шунингдек, сувда (25°С да 0,2 мкг/мл) ва физиологик муҳитда заиф эрувчанлиги сабабли уларни нисбатан юқори дозаларда қўллаш заруратини вужудга келтиради ва препаратни қабул қилиш муддатини кўпайтиради. Буларнинг барчаси альбендазол дориларининг назарий жиҳатдан мумкин бўлган самарадорлигига эришишга имкон бермайди ва уларнинг юқори токсиклигини ҳисобга олган ҳолда, ён таъсирларга олиб келади. Шу муносабат билан, альбендазолнинг сувда эрийдиган шакллари яратиб, фаол модданинг токсиклигини пасайиши билан бир вақтнинг ўзида биологик фаоллигини ошириш долзарб вазифадир.

Тадқиқот объекти: Альбендазол, глицирризин кислота, супрамолекуляр комплекслар.

Тадқиқот предмети: Альбендазолнинг глицирризин кислота билан ҳосил қилган комплекслари, уларнинг физик-кимёвий хусусиятлари ҳисобланади.

Ишнинг мақсади: Альбендазолнинг сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларини олиш ва юқори самарали суюқлик хроматографияси (ЮССХ) усулида идентификация қилиш ва миқдорий аниқлаш усулини ишлаб чиқишдан иборат.

Ишнинг вазифалари:

- Техник глицирризин кислотадан глицирризин кислотани ажратиб олиш ва тозлаш.
- Альбендазолнинг глицирризин кислота билан турли хил моляр нисбатлардаги сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларини олиш.

- Олинган комплексларни физик-кимёвий ва спектрал хусусиятларини ўрганиш.
- ЮССХ усули асосида супрамолекуляр комплекс бирикмалар таркибидан альбендазолни сифат ва миқдор жиҳатдан аниқлаш усулини ишлаб чиқиш.

Илмий янгилиги: Биринчи бор альбендазолнинг глицирризин кислота билан сувда эрувчан супрамолекуляр комплекслари олинди ва уларнинг физик-кимёвий константалари аниқланди, сифат ва миқдорий таҳлил усуллари ишлаб чиқилди.

Диссертация ишининг таркибий тузилиши: Диссертациянинг таркиби кириш, учта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 66 бетни ташкил қилади.

**MINISTRY OF HIGHER AND SECONDARY SPECIALIZED
EDUCATION OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN
GULISTAN STATE UNIVERSITY**

Faculty	Natural Sciences
Department	“Chemistry”
Academic year	2019-2021
Master’s student	Mengliev Mirpulat Urozmahammad o’g’li
Scientific supervisor	DSc. A. D. Matchanov
Qualification	5A140501-Chemistry (analytical chemistry)

RESUME TO THE MASTER’S DDISSERTATION PAPER

Relevance of the dissertation work. As you know, helminths are among the most dangerous parasitic diseases. According to the World Health Organization, more than 1 billion people world wide are infected with them, and the number of deaths from intestinal helminths is higher than the total number of deaths from bacterial, viral infections and other parasitic diseases. The incidence of

intestinal helminthiasis in the population is on average 2%. The main method of human transmission of helminths is through contact with animals, as well as the consumption of meat and fish infected with helminths as food. A wide range of pharmacological drugs is widely used in humans and animals to control helminths, including benzimidazole derivatives (mebendazole, mebendazole, albendazole, etc.). Recently, albendazole ([5- (propylthio) -1H-benzimidazole-2-yl] carbamic acid methyl ester) and some dosage forms (Zentel, Gelmadol, Nemozol, Sanohal) have been shown to be effective in treating helminthiasis due to its high therapeutic effect. The disadvantage of albendazole and its known dosage forms is their low bioavailability, so they should be used in relatively high doses. Also, due to their poor solubility in water ($0.2 \mu\text{g} / \text{ml}$ at $25 \text{ }^\circ\text{C}$) and in the physiological environment, it is necessary to use them in relatively high doses and increase the duration of the drug. All this does not allow to achieve the theoretically possible efficacy of albendazole drugs and, given their high toxicity, leads to side effects. In this regard, it is important to increase the bioavailability of albendazole while creating water-soluble forms and reducing the toxicity of the active substance.

Object of research: Albendazole, glycyrrhizic acid, supramolecular complexes.

Subject of the study: Albendazole with glycyrrhizic acid, formed by it, are considered their physico-chemical properties.

Purpose of the work: It consists in obtaining water-soluble supramolecular complexes of albendazole and developing a method of identification and quantitative determination by the method of high-efficiency fluid chromatography (HPLC).

Tasks of work:

- Obtaining and purification of glycyrrhizic acid from technical glycyrrhizic acid.

- Obtaining water-soluble supramolecular complexes of albendazole with glycyrrhizic acid in different molar ratios.
- Study of physico-chemical and spectral properties of the obtained complexes.
- To develop a method of qualitative and quantitative determination of albendazole from the composition of supramolecular complex compounds on the basis of the HPLC method.
- To identify ways of using albendazole and its new derivatives and to increase the use networks.

Scientific innovation: For the first time, water-soluble supramolecular complexes of albendazole glycyrrhizic acid were obtained and their physico-chemical constants, qualitative and quantitative analysis methods were developed.

Structure of the dissertation work: The dissertation consists of an introduction, three chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 66 pages.

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕ-СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ГУЛИСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

Факультет	Естественные науки
Кафедра	“Химия”
Учебный год	2019-2021
Магистрант	Менглиев Мирпўлат Урозмахаммад ўғли
Научный руководитель	д.х.н. А. Д. Матчанов
Специальность	5A140501-Химия (аналитическая химия)

АННОТАЦИЯ НА МАГИСТРСКУЮ ДИССЕРТАЦИОННУЮ ТЕМУ

Актуальность диссертации. Известно, что гельминты относятся к числу самых опасных паразитарных заболеваний. По данным Всемирная

организация здоровья, во всем мире ими инфицировано более 1 миллиарда человек, а количество смертей от кишечных гельминтов превышает общее количество смертей от бактериальных, вирусных инфекций и других паразитарных заболеваний. Заболеваемость кишечными гельминтозами среди населения составляет в среднем 2%. Основной способ заражения человека гельминтами - контакт с животными, а также употребление в пищу зараженного гельминтами мяса и рыбы.

Для борьбы с гельминтами человека и животных широко применяется очень большой набор фармакологических препаратов, среди которых особое место занимают производные бензимидазола (мебендазол, медамин, альбендазол и др.). В последнее время альбендазол (метиловый эфир [5-(пропилтио) -1Н-бензимидазол-2-ил] карбаминовой кислоты) и некоторые лекарственные формы (Зентел, Гелмадол, Немозол, Санохал) в последнее время стали применяться для лечения гельминтозов из-за их высокой концентрации. терапевтический эффект.

Недостатком альбендазола и его известных лекарственных форм является их низкая биодоступность, поэтому их следует применять в относительно высоких дозах. Также из-за их плохой растворимости в воде (0,2 мкг / мл при 25°C) и в физиологической среде необходимо использовать их в относительно высоких дозах и увеличивать продолжительность действия препарата. Все это не позволяет достичь теоретически возможной эффективности препаратов альбендазола и, учитывая их высокую токсичность, приводит к побочным эффектам. В связи с этим актуальным является повышение биодоступности альбендазола одновременно со снижением токсичности действующего вещества за счет создания водорастворимых форм.

Объект исследования: Альбендазол, глицерризиновая кислота, супрамолекулярные комплексы.

Предмет исследования: Комплексы альбендазола с глицирризиновой кислотой - их физико-химические свойства.

Целью работы: является получение водорастворимых супрамолекулярных комплексов альбендазола и разработка метода идентификации и количественной оценки методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Задача работы:

- Извлечение и очистка глицирризиновой кислоты из технической глицирризиновой кислоты.
- Получение водорастворимых супрамолекулярных комплексов альбендазола с глицирризиновой кислотой в различных мольных соотношениях.
- Изучение физико-химических и спектральных свойств полученного комплекса.
- Разработка метода качественного и количественного определения альбендазола из супрамолекулярных комплексов на основе метода ВЭЖХ;

Научная новизна: Впервые получены водорастворимые супрамолекулярные комплексы альбендазола с глицирризиновой кислотой и разработаны их физико-химические константы, методы качественного и количественного анализа.

Структура диссертации: Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и списка использованных источников. Объем диссертации 66 страниц.

МУНДАРИЖА

	бет
Асосий қисқартмалар	11
КИРИШ	12
I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ	
1.1. Бензимидазол ва унинг ҳосилалари	16
1.2. Альбендазолнинг олиниш усуллари, физик - кимёвий хоссалари	22
1.3. Альбендазолнинг тиббиётдаги аҳамияти ва ишлатилиши	26
1.4. Глицирризин кислота ва унинг моноаммонийли тузи олиниши, физик-кимёвий хоссалари	27
1.5. Альбендазол асосида олинган комплексларни ўрганиш	34
II БОБ. ТАЖРИБА ҚИСМ	
2.1. Керакли жиҳоз ва реактивлар	43
2.2. Техник глицирризин кислотадан глицирризин кислотани ажратиб олиш ва тозлаш	45
2.3. Альбендазолнинг глицирризин кислота билан турли хил моляр нисбатлардаги сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларини олиш	46
III БОБ. ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР ТАҲЛИЛИ	
3.1. Супрамолекуляр комплексларнинг физик-кимёвий ва спектрал хусусиятларини ўрганиш	48
3.2. ЮССХ усули асосида супрамолекуляр комплекс бирикмалар таркибидан альбендазолни сифат ва миқдор жиҳатдан аниқлаш усулини ишлаб чиқиш	52
ХУЛОСА	54
Фойдаланилган адабиётлар	55

Асосий қисқартмалар

АБЗ – Альбендазол

ГК – Глицирризин кислота

ТГК – Техник глицирризин кислота

ГКМАТ – Глицирризин кислота моноаммонийли тузи

ГКУАТ – Глицирризин кислота уч аммонийли тузи

БМК – Карбендацим

ФБЗ – Фебендазол

МБЗ - Мебендазол

ЦД – Сиклодекстрин

ГП-β-ЦД – гидроксипропил-сиклодекстрин

АГ - Арабиногалактан

ПВП - Поливинилпирролидон

ЮССХ – Юқори самарали суюқлик хиромотографияси

УБ – Ультрабинафша спектроскопия

ИҚ – Инфрақизил спектроскопия

КИРИШ

Кимё саноатини ривожлантириш асосан ишлаб чиқаришнинг экологик софлигини таъминлаган ҳолда ўз манбаларимизни янада тўлиқроқ ўзлаштиришга асосланиши лозим. Кимё мажмуасини тубдан қайта қуриш, техник жиҳатдан қайта жиҳозлаш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президенти Шавкат Мирзиёев 2018-йил 16-октябр куни кимё саноатини жадал ривожлантириш, тармоққа хорижий инвестиция ва замонавий технологияларни жалб қилиш масалалари бўйича йиғилиш ўтказганларида шуни алоҳида таъкидлаган эдилар: Маълумки, кимё соҳаси – замонавий саноатнинг «катализатори» бўлиб, ҳар қандай ишлаб чиқариш негизда кимёвий жараёнлар ётади, бу соҳасиз иқтисодиётда тараққиёт бўлмайди. Ўзбекистон заминидан Менделеев жадвалидаги барча кимёвий элементлар мавжуд, мамлакатимиз углеводородларга бой бўлсада, кимё саноатимиз асосан қишлоқ хўжалиги учун минерал ўғит ишлаб чиқаришга ихтисослашган. Қурилиш материаллари, фармацевтика, текстил, машинасозлик каби тармоқлар учун зарур бўлган мураккаб полимерлар, катализаторлар, реагентлар ва синтетик толалар ишлаб чиқариш йўлга қўйилмаганлиги ҳақида алоҳида таъкидлаб ўтдилар [1].

Биз ёшлар ҳам ўз билим ва кучимизни Ватанимиз равнақи ва тараққиётига бағишлашимиз ва мана шу муоммолар остида изланишлар олиб боришимиз зарурдир. Шунинг учун олган билимларимиз асосида магистрлик диссертацияси ишида илмий муаммоларни йechишга қаратишимиз керак. Шу нуқтаи назардан менинг магистрлик диссертация ишимнинг мақсади альбендазолнинг сувда эрувчан комплексларини олиш ва идентификация қилиш усулини ишлаб чиқиш деб номланган.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги фармони, 2017 йил 23 августдаги ПҚ-3236-сон «2017-2021 йилларда кимё саноатини ривожлантириш дастури тўғрисида», 2018 йил 17 январдаги ПҚ-3479-сон «Мамлакат иқтисодиёти тармоқларининг талаб юқори бўлган маҳсулот ва хом ашё турлари билан барқарор таъминлаш чора-тадбирлари тўғрисида» ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Истиқлолга эришган давримиздаги мамлакатимизнинг салоҳияти билан бугунги кундаги Ўзбекистон давлатини солиштиришнинг ўзиёқ биз тўғри ва ибратли йўлда эканлигимизни англатади. Ўзбекистон Республикаси мустақилликка эришгандан сўнг жуда катта ютуқларга эришди ва бу ютуқлар айниқса фан соҳасида яққол кўрина бошлади.

Диссертация ишининг долзарблиги. Маълумки, гелминтлар энг хавфли паразитар касалликлар қаторига киради. Дунёнинг кам ривожланган айрим минтақаларида гелминт ичак инфекциялари тез-тез учрайди ва улар кўз, мушак ёки қон айланишини бузиши мумкин [2]. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, дунёда 270 миллиондан ортиқ мактабгача ёшдаги болалар ва 600 миллиондан зиёд мактаб ёшидаги болалар тупроқ билан юқадиган гелминтларнинг юқиш даражаси юқори бўлган ҳудудларда яшайдилар ва даволаш ва профилактика чораларига муҳтож. Аҳолининг ичак гелминтозлари билан касалланиши ўртача 2% ни ташкил қилади. Одамларнинг гелминтларни юктиришнинг асосий усули ҳайвонлар билан алоқа қилиш, шунингдек, гелминтлар юктирилган гўшт ва балиқларни озиқ-овқат сифатида истеъмол қилишидир. Ҳозирги кунда одамлар ва ҳайвонларда гелминтларга қарши курашиш учун жуда катта миқдордаги фармакологик препаратлар тўплами кенг қўлланилади, улар орасида бензимидазол ҳосилалари (мебендазол, медамин, альбендазол ва бошқалар) алоҳида ўрин тутуди [2].

Сўнгги пайтларда альбендазол ([5- (пропилтио) -1Н-бензимидазол-2-ил] карбамин кислота метил эфири) ва унинг баъзи дозалаш шакллари (Зентел, Гелмадол, Немозол, Санохал) юқори терапевтик таъсири туфайли гелмитозни даволашда анча муваффақиятли ишлатилмоқда [3].

Альбендазол ва унинг маълум бўлган дори шакллариининг зарари уларнинг паст биосингувчанлигидир, шу сабабли улар нисбатан юқори дозаларда ишлатилиши керак. Шунингдек, сувда (25°С да 0,2 мкг/мл) ва физиологик муҳитда заиф эрувчанлиги сабабли уларни нисбатан юқори дозаларда қўллаш заруратини вужудга келтиради ва препаратни қабул қилиш муддатини кўпайтиради. Буларнинг барчаси альбендазол дориларининг назарий жиҳатдан мумкин бўлган самарадорлигига эришишга имкон бермайди ва уларнинг юқори токсиклигини ҳисобга олган ҳолда, ён таъсирларга олиб келади. Шу муносабат билан, альбендазолнинг сувда эрийдиган шакллари яратиб, фаол модданинг токсиклигини пасайтириш билан бир вақтнинг ўзида биологик фаоллигини ошириш долзарб вазифадир.

Тадқиқот объекти: Альбендазол, глицирризин кислота, супрамолекуляр комплекслар.

Тадқиқот предмети: Альбендазолнинг глицирризин кислота билан ҳосил қилган комплекслари, уларнинг физик-кимёвий хусусиятлари ҳисобланади.

Ишнинг мақсади: Альбендазолнинг сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларини олиш ва юқори самарали суюқлик хроматографияси (ЮССХ) усулида идентификация қилиш ва миқдорий аниқлаш усулини ишлаб чиқишдан иборат.

Ишнинг вазифалари:

- Техник глицирризин кислотадан глицирризин кислотани ажратиб олиш ва тозлаш.

- Альбендазолнинг глицирризин кислота билан турли хил моляр нисбатлардаги сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларини олиш.
- Олинган комплексларни физик-кимёвий ва спектрал хусусиятларини ўрганиш.
- ЮССХ усули асосида супрамолекуляр комплекс бирикмалар таркибидан альбендазолни сифат ва миқдор жиҳатдан аниқлаш усулини ишлаб чиқиш.

Илмий янгилиги: Биринчи бор альбендазолнинг глицирризин кислота билан сувда эрувчан супрамолекуляр комплекслари олинди ва уларнинг физик-кимёвий константалари аниқланди, сифат ва миқдорий таҳлил усуллари ишлаб чиқилди.

Диссертация ишининг таркибий тузилиши: Ишнинг кириш қисмида мавзунинг долзарблиги, тадқиқот объекти ва предмети, мақсад ва вазифалари, илмий ва амалий аҳамияти баён этилган.

Биринчи боб – «Адабиётлар шарҳи» қисмида: Бензимидазол ва унинг хосилалари, олиниши, альбендазолнинг молекуляр тузилиши, олиниш усуллари, физик-кимёвий хоссалари, тиббиётда ишлатилиши ва организмга таъсир механизми, ГК нинг олиниши, молекуляр тузилиши ва физик кимёвий хоссалари, альбендазол асосида олинган турли хил комплекслар таҳлил қилинди.

Иккинчи боб – «Тажриба» қисмида тажрибада ишлатилган кимёвий жиҳозлар ва реактивлар, техник ГК дан ГК олиш ва тозлаш, альбендазолнинг ГК билан турли хил моляр нисбатлардаги сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларини олиш ишлари амалга оширилди.

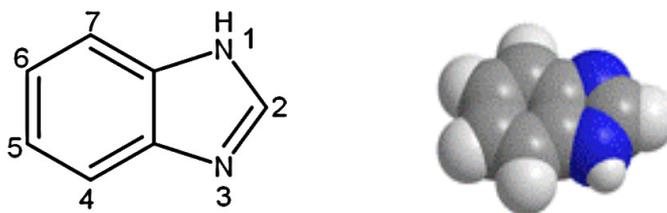
Учинчи боб – «Натижалар таҳлили» қисмида тажрибада олинган натижалар қуйидагича таҳлил қилинган: супрамолекуляр комплексларнинг физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш, УБ ва ИҚ спектрларини олиш ва ЮССХ усулида идентификация қилишдан иборат.

Магистрлик диссертацияси ишининг хулоса қисмида бажарилган ишлар натижалари умумлаштирилиб, мавзу бўйича тавсия ва таклифлар, фойдаланилган адабиётлар ва интернет сайтлари рўйхати ҳамда иловада журнал ва конференцияларда чоп этилган мақолалар келтирилган.

АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ

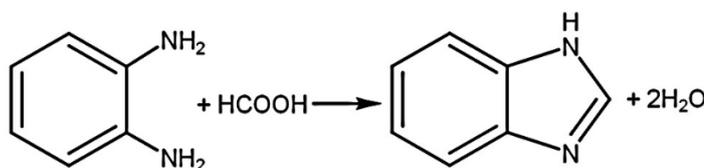
1.1. БЕНЗИМИДАЗОЛ ВА УНИНГ ХОСИЛАЛАРИ

Бензимидазол таркибида азот сақловчи ароматик гетеросиклик бирикма бўлиб, унунг таркибига бензол ва имидазол ҳалқалари киради. У рангсиз кристалл бўлиб, спиртда, сувда, эфирда ва суюлтирилган кислота ва ишкорларда эрийди. Умумий формуласи $C_7H_6N_2$, моляр массаси 118,14 г/мол бўлиб, 172 °С да суюқланади [4]. Унинг кимёвий тузилиш формуласи куйидагича:



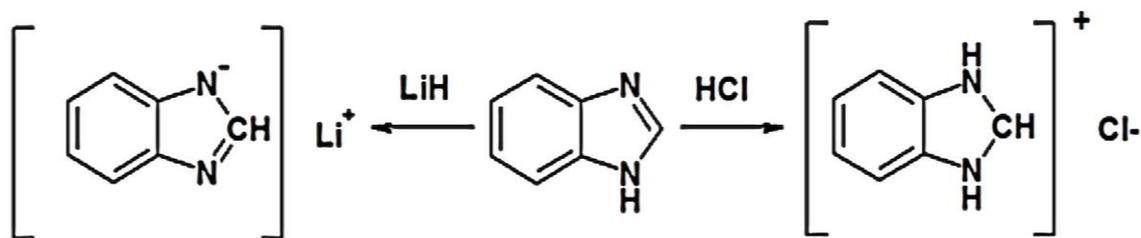
1-расм. Бензимидазолнинг кимёвий тузилиш формуласи ва молекуляр кўриниши.

Бензимидазол лабораторияда о-фенилендиаминнинг чумоли кислотаси билан реакцияси ёки триметил ортоформиат билан реакцияси орқали синтез қилинади(1-схема). 2-алкилбензимидазол HCl иштирокида ёғ кислоталарининг о-фенилендиамин билан ўзаро таъсири натижасида олинади [5].



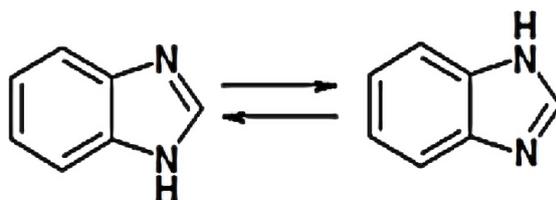
1-схема. о-фенилендиаминнинг чумоли кислотаси билан реакцияси

Бензимидазол амфотер хоссасини номоён қилиб, аммиак эритмасида баъзи металллар (Ag, Cu) ионлари билан тузлар ҳосил қилади (2-схема).



2-схема. Бензимидазолнинг тузлар ҳосил қилиши

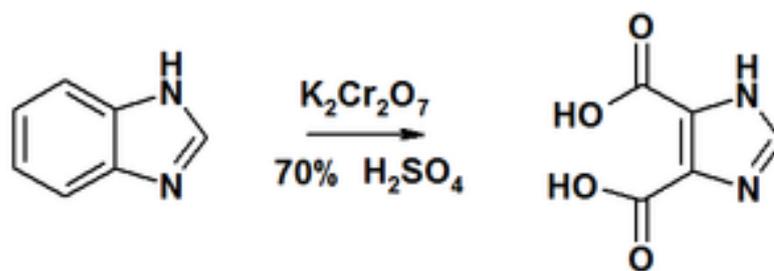
Бензимидазолдаги имидазол ҳалқасининг таутомерлиги туфайли бензимидазолда бензол ҳалқасининг 4-7 ва 5-6 ҳолатлари эквивалентдир (3-схема).



3-схема. Бензимидазолдаги имидазол ҳалқасининг таутомерияси

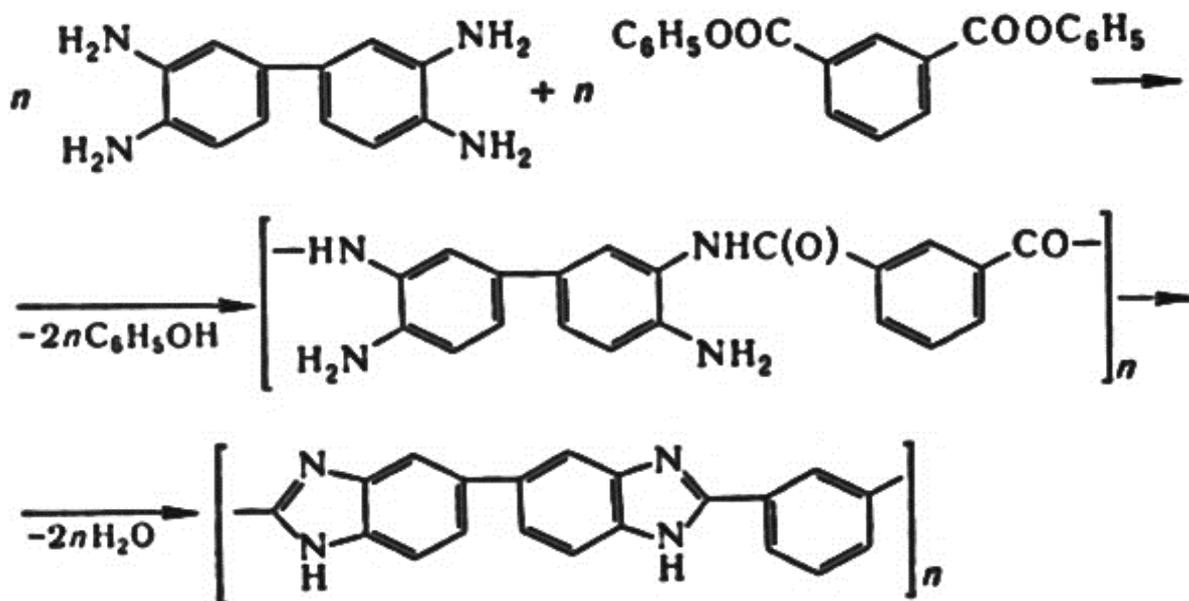
Бензимидазол алкилгалогенидлар ва алкил сулфатлар билан алкилланиб, аввал 1-алкилбензимидазолларни ва кейинчалик 1, 3-диалкилбензимидазол тузлари ҳосил бўлади. Шунингдек, бензимидазол формалдегид ва иккиламчи амин таъсирида осонгина аминометилланади [6].

Бензимидазол олтингугурт билан бирлаштирилганда бензимидазол-2-тиол ҳосил бўлади. Бензимидазол 70% сулфат кислотасида калий хромат билан оксидланиши бензол ҳалқасининг имидазол-4,5-дикарбокси кислота ҳосил бўлишига олиб келади (4-схема).



4-схема. Бензимидазолнинг оксидланиши

Бензимидазол ҳалқаларидан ташкил топган полимерлар полибензимидазоллар ҳисобланади. Полибензимидазолларни синтез қилиш усули - тетрааминларни ёки уларнинг гидрохлоридларини дикарбокси кислоталар ёки уларнинг ҳосилалари билан 250-300°C ва ундан паст бўлган инерт атмосферада поликонденсатланади. Биринчи босқичда ҳосил бўлган полимер юқори вакуумли ёки инерт газда 400°C да эзилган ҳолда юқори молекуляр оғирликдаги полибензимидазолга айланади (5-схема):



5-схема. Бензимидазолнинг полимерланиши

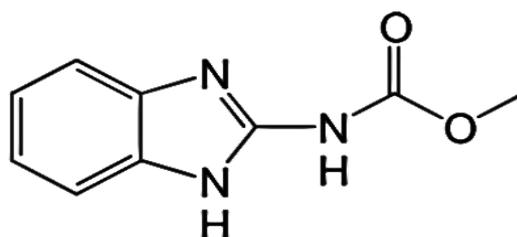
Полибензимидазолларни биринчи марта Бринкер ва Робинсон 1959-йилда олишган.

Полибензимидазоллар - аморф ёки кристалли, сарикдан тўқ сарик ранггача, зичлиги 1,2-1,4 г/см³.

Полибензимидазоллар нисбатан барқарор солватлар ва гидратлар ҳосил қилади, кислоталар ва ишқорлар таъсирига чидамли. Полибензимидазоллар толалар, плёнкалар, кўпикларни ишлаб чиқаришда, ёпиштирувчи моддаларда плёнка ҳосил қилувчи восита (металл учун), боғловчи сифатида ишлатилади, поли-2,2'-октаметилен-5,5'-добензимидазолдан аккумулятор батареялари тайёрланади [7].

Бензимидазолнинг айрим ҳосилалари биологик фаол бирикмалар бўлиб, бир қатор ҳосилалари формацевтик препарат сифатида ҳам ишлатилади (дибазол, омепразол, албендазол, мебендазол ва бошқалар).

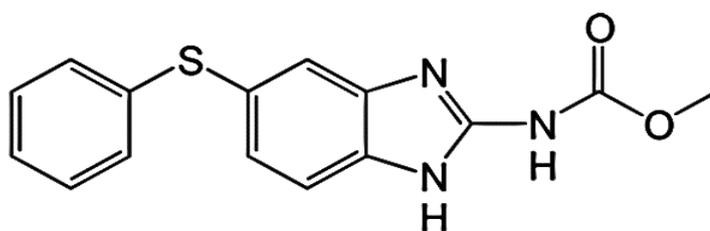
Карбендацим (БМК) – метил [1Н – бензимидазол – 2-ил] карбомат. Умумий формуласи $C_9H_9N_3O_2$. Моляр массаси – 191.1867 г/мол. Унинг кимёвий тузилиш формуласи қуйидагича:



2-расм. Карбендацимнинг кимёвий тузилиш формуласи

Карбендацим – ичак гелминтларига қарши фаол антигелминт модда. Оқ ёки оқ-пушти рангдаги ҳидсиз, майда кристалли кукун. Сувда ва спиртларда деярли эримайди. У гелминт қобиғи орқали кириб боради ва мушакларини фалаж қилади. Натижада гелминт ичак деворларига мустаҳкамланиш қобилятини йўқотади [15].

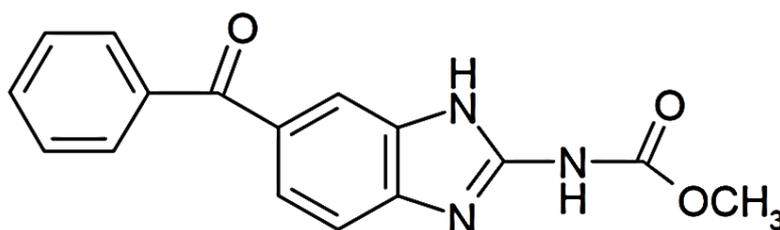
Фебендазол (ФБЗ) – метил [5-(фенилтио) -1Н- бензимидазол – 2-ил] карбомат. Умумий формуласи $C_{15}H_{13}N_3O_2S$. Моляр массаси – 299.35 г/мол. Унинг кимёвий тузилиш формуласи қуйидагича:



3-расм. Фебендазолнинг кимёвий тузилиши формуласи

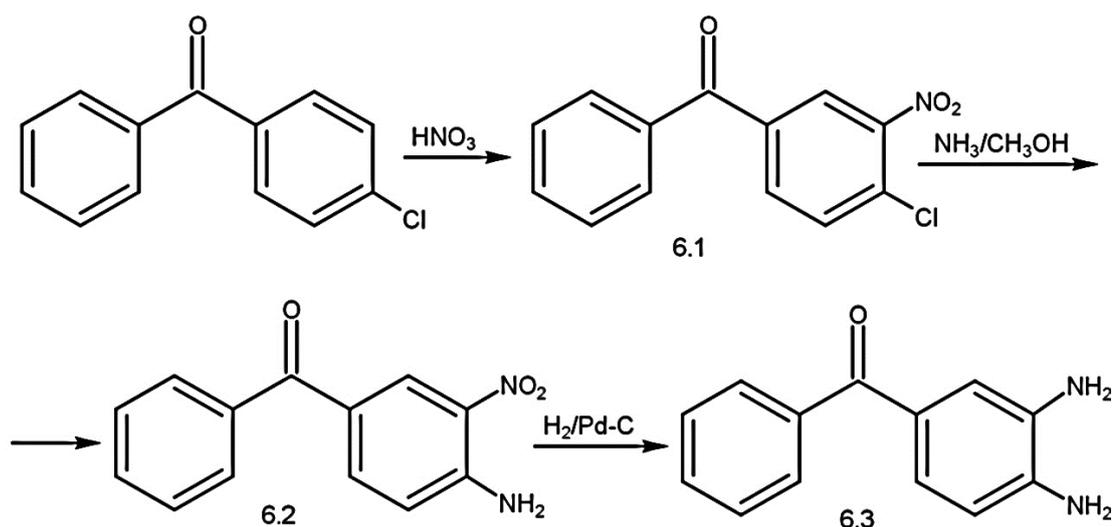
Фенбендазол нематодаларга қарши таъсирга эга антигелминт бўлиб, ошқозон-ичак тракти ва ўпка нематодаларининг катталар шакллари, личинкалари ва тухумларига, шунингдек ҳайвонларда паразитлик қилувчи цестодларга қарши фаолдир. ФБЗ таъсирининг механизми бу гелминтларнинг ичак хужайраларидаги микротубулаларини йўқ қилиш ва энергия жараёнларининг бузилиши бўлиб, бу паразитларнинг ўлимига олиб келади [3, 10, 11, 13].

Мебендазол (Вермокс)(МБЗ) - метил [5- (бензоил) -1Н-бензимидазол–2-ил] карбомат [3,9]. Умумий формуласи $C_{16}H_{13}N_3O_3$. Моляр массаси – 295,298 г/мол. Суюқланиш ҳарорати – 288.5°C. Унинг кимёвий тузилиш формуласи куйидагича:



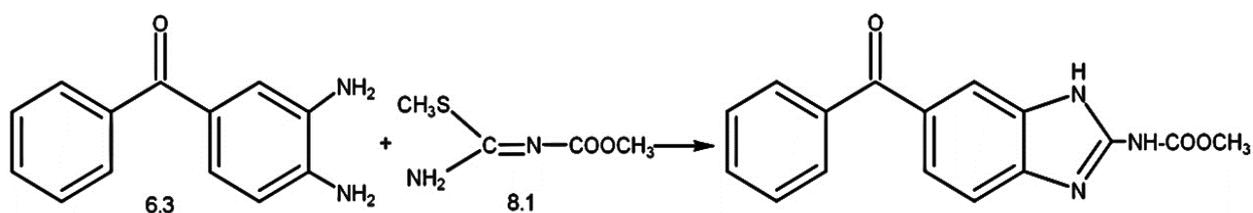
4-расм. Мебендазолнинг кимёвий тузилиши формуласи

Мебендазолнинг олиниши усули: 4-хлоробензофенонга 5°C дан паст бўлган ҳароратда нитрат кислота таъсири натижасида 4-хлоро-3-нитробензофенон (6.1) ҳосил бўлади, 6.1 га аммиак билан метанол 125°C гача иситилиб 4-амино 3-нитробензофенон (6.2) ҳосил қилинади. Ушбу бирикмадаги нитро гуруҳи водород билан углерод-паладий катализатори ёрдамида 3,4-диаминобензофенон (6.3) ҳосил бўлади (6-схема).



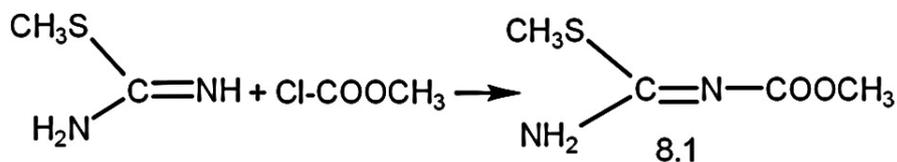
6-схема. 4-хлоробензофенондан 3,4-диаминобензофенон олиши реакцияси

3,4-диаминобензофенонга N-метоксикарбонил-S-метилтиоамин таъсири натижасида мебендазол ҳосил бўлади (7-схема).



7-схема. 3,4-диаминобензофенондан мебендазол олиши реакцияси

Иккинчи реактив, N-метоксикарбонил-S-метилтиоамин (8.1) метил хлороформаитни S-метилтиоамин билан таъсири орқали ҳосил қилинади (8-схема).

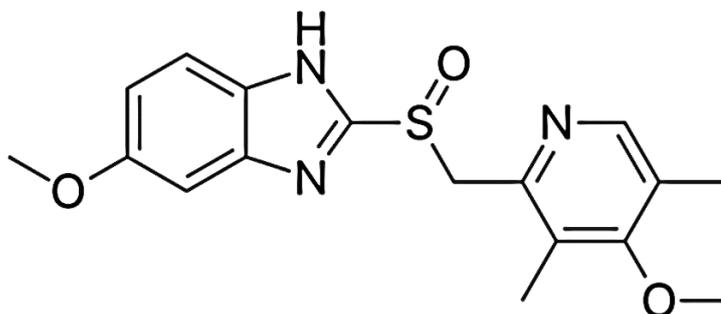


8-схема. N-метоксикарбонил-S-метилтиоаминнинг олиниши

Мебендазол бир қатор паразит куртларни йўқотишда ишлатиладиган дори. Оғиз орқали қабул қилинади. Мебендазолнинг аниқ таъсир механизми аниқ маълум эмас, эҳтимол, у глюкозани паразит томонидан қабул қилиб

бўлмайдиган ҳолатга олиб келиши ва АТФ ҳосил бўлишини тўхтатиши, шу билан гликогеннинг йўқ бўлиб кетишига ва кейинчалик паразитнинг ўлимига олиб келиши мумкин [14].

Омепразол - (5-метокси-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил) метилсуфинил]-1Н-бензимидазол. Умумий формуласи $C_{17}H_{19}N_3O_3S$. Унинг кимёвий тузилиш формуласи қуйидагича:



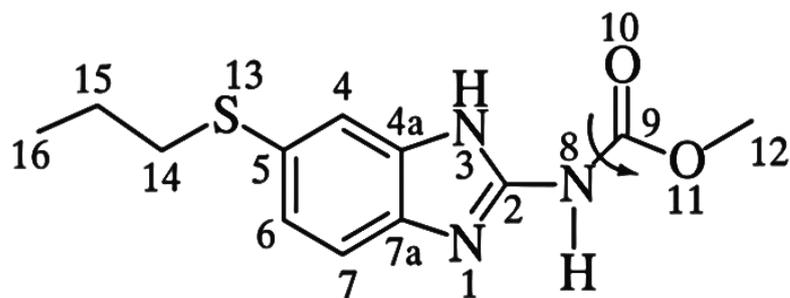
5-расм. Омепразолнинг кимёвий тузилиш формуласи

Оқ ёки оқиш рангдаги кристалли кукун, этанол ва метанолда яхши, озгина миқдорда ацетон ва изопропанолда, сувда эса жуда кам эрийди. Омепразол кучсиз асос, у кислотали муҳитда тез деградацияга учрайди, ишқорий муҳитда нисбатан барқарор.

Ошқозон ярасини омепразол билан даволаш мумкин. Омепразолдан гастроезофагиал рефлюкс касаллиги (ГЕРД), эрозив эзофагит ва Золлингер-Эллисон синдромини даволашда фойдаланиш мумкин [16].

1.2. АЛЬБЕНДАЗОЛНИНГ ОЛИНИШИ, ФИЗИК – КИМЁВИЙ ХОССАЛАРИ

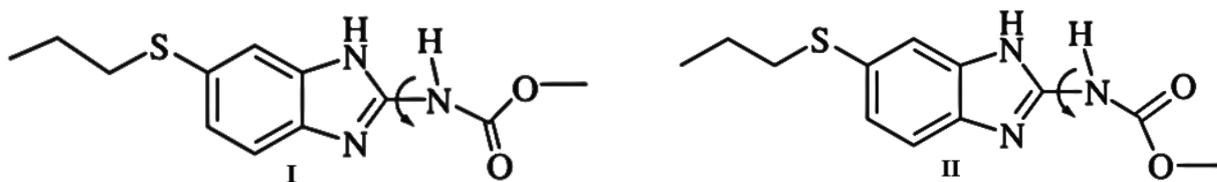
Альбендазол (АБЗ) - бензимидазол гуруҳига кирувчи, антигелминт таъсирга эга кимёвий бирикма. Умумий формуласи $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ бўлиб, моляр массаси 265.34 г/мол га тенг. ИЮПАК номенклатурасида [5-(Пропилтио)-1Н-бензимидазол-2-ил] карбамин кислотаси метил эфири деб номланади. Альбендазолнинг кимёвий тузилиш формуласи қуйидагича:



6-расм. Альбендазолнинг кимёвий тузилиши формуласи

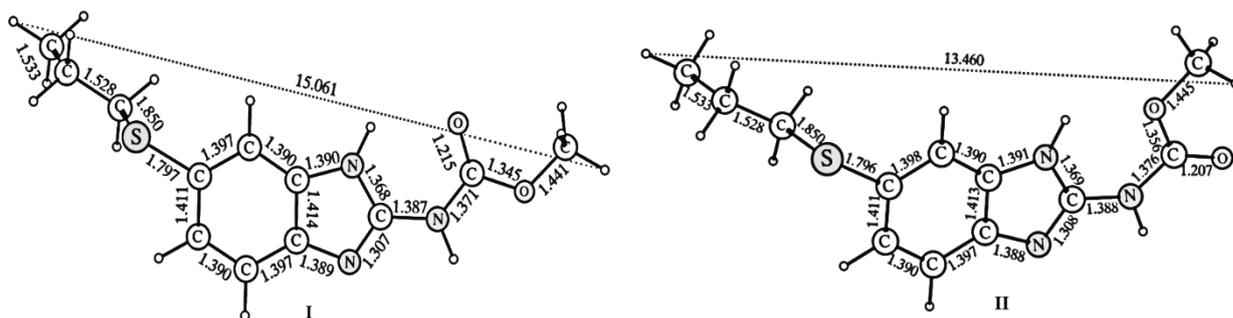
Альбендазол оқ ёки оқиш куқун. Диметилсулфоксид, кучли кислота ва ишқорларда эрийди. Метил спирти, этил ацетат, хлороформда ёмон эрийди, сувда деярли эримайди [2,3,8,12,13].

Альбендазол молекуласи таркибидаги метоксикарбонил гуруҳининг N₈ - C₉ амид боғланишига нисбатан айланиши туфайли унинг икки хил конформацион ҳолати мавжуд.



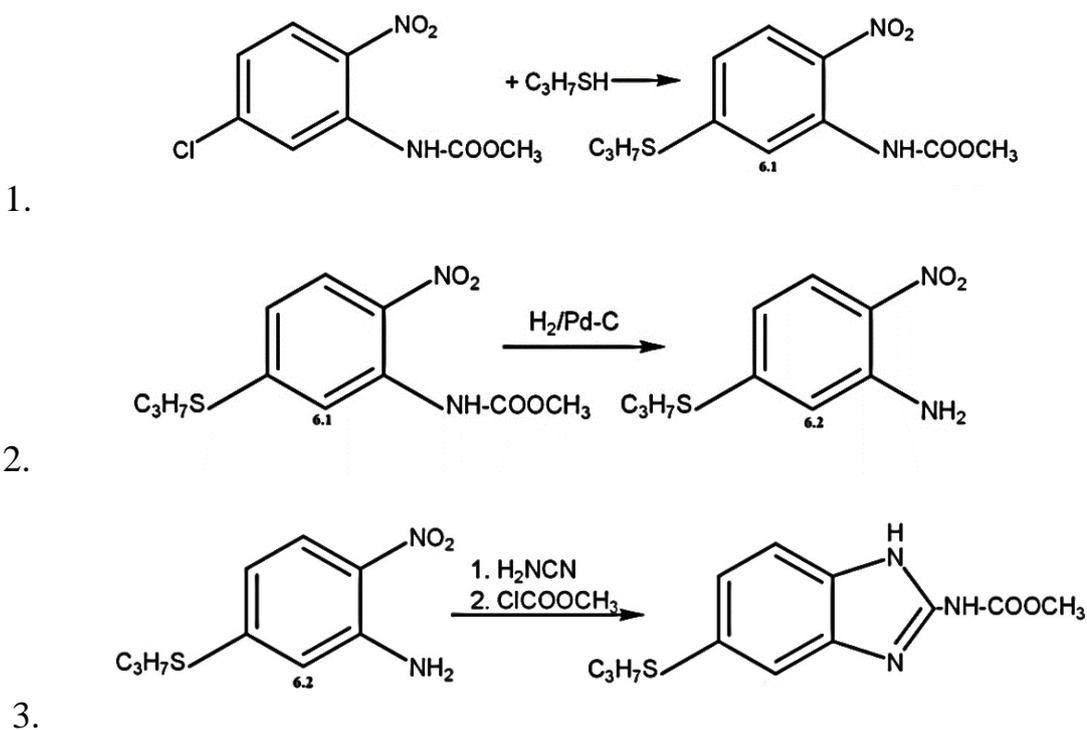
7-расм. Альбендазол молекуласининг икки хил конформацион кўриниши

Альбендазол молекуласининг икки хил конформацион кўринишидаги атомлар орасидаги масофа ва молекула узунлиги бир-биридан фарқ қилади. I ва II тузилишларда (8-расм) аминобензимидазол бўлаги ва метоксикарбонил гуруҳи умумий текисликда ётади, иккала структурадаги атомлар орасидаги максимал Н(C₁₆) - Н(C₁₂) масофа I(15.061Å) да II(13.460Å) дан бир оз кўпроқ [8].



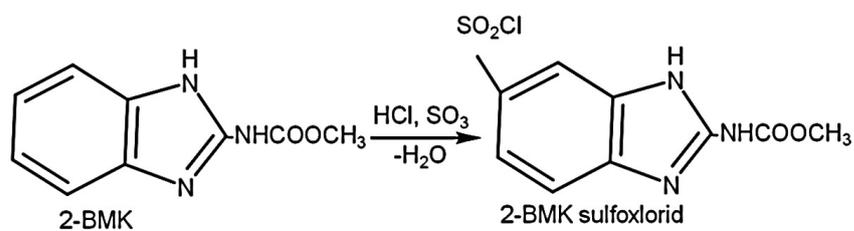
8-расм. Альбендазол молекуласининг икки хил конформацион кўринишидаги атомлар орасидаги масофа ва молекула узунлиги

Альбендазолнинг олиниши: Альбендазол, метил-[5-(пропилтио)-1Н-бензимидазол-2-ил] карбамат, фенилендиамин бензимидазолнинг ҳосиласига гетеросиклик ҳалқа ҳосил қилиш йўли билан амалга оширилади (9-схема). Бунинг учун 3-хлоро-6-нитроацетанилид пропилмеркаптан билан реакцияга киришиб, 3-пропилтио-6-нитроацетанилид ҳосил қилади (6.1). Ушбу бирикмадаги нитро гуруҳини водород билан углерод-паладий катализатори ёрдамида камайтирганда 4-(пропилтио)-о- фенилендиамин (6.2) ҳосил бўлади. Натижада пайдо бўлган о-фенилендиамин ҳосиласини сианамид билан, сўнгра метил хлороформиат билан реакцияга киришиш керакли альбендазолни беради [14].



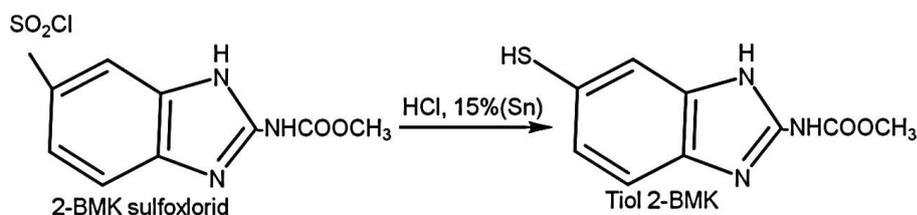
9-схема. Альбендазолнинг 3-хлоро-6-нитроацетанилиддан олиниши

Альбендазолни карбендацимдан ҳам синтез қилиш мумкин:



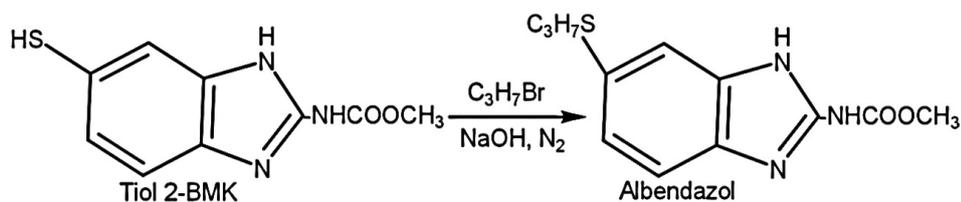
KingDraw

10-схема. Сулfoxлорлаш реакцияси



KingDraw

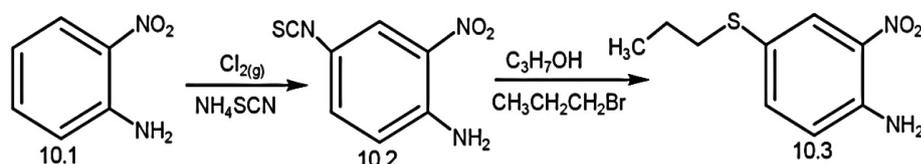
11-схема. Қайта тиклаш рекцияси:



KingDraw

12-схема. Алкиллаш реакцияси

АБЗ синтези: 2-нитроанилин (10.1) ни 2-нитро-4-тиосианоанилин (10.2) олиш учун хлор иштирокида тиосианланади, сўнгра 4-пропилтио -2-нитроанилин (10.3) ҳосил қилиш учун н-пропанол ва н-пропилбромид билан алкилланади.

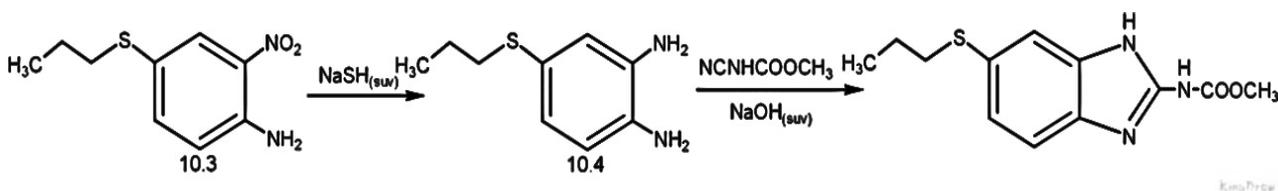


KingDraw

13-схема. 2-нитроанилиндан 4-пропилтио -2-нитроанилин олиш реакцияси

4-пропилтио-2-нитроанилин (10.3) дан 4-пропилтио-о-фенилендиамин (10.4) ни олиш учун сув иштирокида натрий водород сульфид билан нитро гуруҳдаги кислород камайтиради. Ушбу диамин альбендазолни олиш учун

қўшимча равишда метил-N-цианокорбаматнинг натрий тузи билан реакцияга киришади.



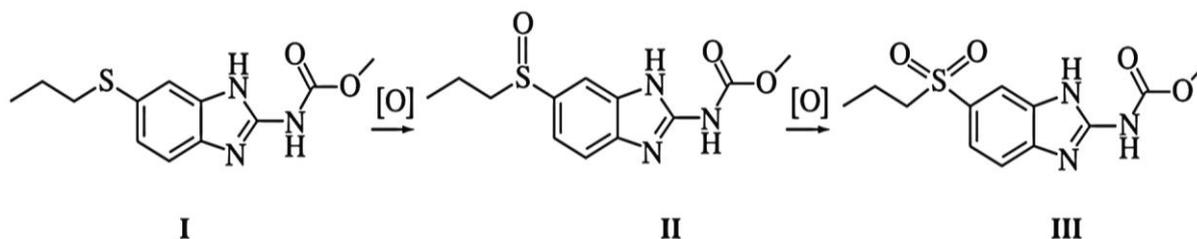
14-схема. 4-пропилтио-2-нитроанилиндан альбендазол олиш реакцияси

Ушбу синтез усули (14-схема) юқори рентабелликка эга, арзон нархлардаги барқарор жараён бўлиб, саноатда кенг қўлланилади [85, 86].

1.3. АЛЬБЕНДАЗОЛНИНГ ТИББИЁТДАГИ АҲАМИЯТИ ВА ИШЛАТИЛИШИ

Альбендазол антигелминт дори сифатида ишлатилади. У тўқима паразитларига, шу жумладан *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, нематодлар: askariyaz, trichocefaloz, ankilostomioz, enterobioz, nonkatoroz, toksokaroz, strongiloidiyoz, opistorxioz, giardiasis, mikrosporidioz (ва бошқалар) аломатларини даволаш учун қўлланилади.

Альбендазолнинг асосий таъсир механизми б-тубулин полимеризациясини селектив равишда бостирилиши билан боғлиқ бўлиб, бу гелминтларнинг ичак тракти хужайраларининг ситоплазмик микротубулаларини йўқ қилишга олиб келади, глюкоза парчаланишини бостиради ва АТФ синтезини тўхтатади, юмалоқ куртларнинг мушак хужайраларида секретор гранулалар ва бошқа органоидларнинг ҳаракатини блоклайди ва уларни ўлдиради.



15-схема. Альбендазолнинг организмда оксидланиши

Оғиз орқали қабул қилинганда албендазол ошқозон-ичак трактида ёмон сўрилади (5% дан кам), жигарда у асосий метаболитга айланади - албендазол сульфоксид (II), у ҳам антигелминтик фаолликка эга [8].

Альбендазол қабул қилингандан сўнг албендазол сульфоксид (II), албендазол сулфон (III) (иккиламчи метаболит) ва бошқа оксидланган маҳсулотларга метаболланади (15-схема). Альбендазол гелминтлар, шу жумладан нематодалар, пестодалар ва трематодаларга қарши кенг таъсир доирасига эга. Шунинг учун у тиббиёт амалиётида муваффақиятли қўлланилади [8, 25].

Шуни алоҳида таъкидлаб ўтиш зарурки, албендазол ва унинг ҳосилалари сувда ёмон эрийди, бу эса уларнинг биологик таъсирчанлигига салбий таъсир қилади. Шунинг учун унинг сувда эрувчан шакллари олиш муҳим аҳамиятга эга ва долзарб мавзулардан ҳисобланади.

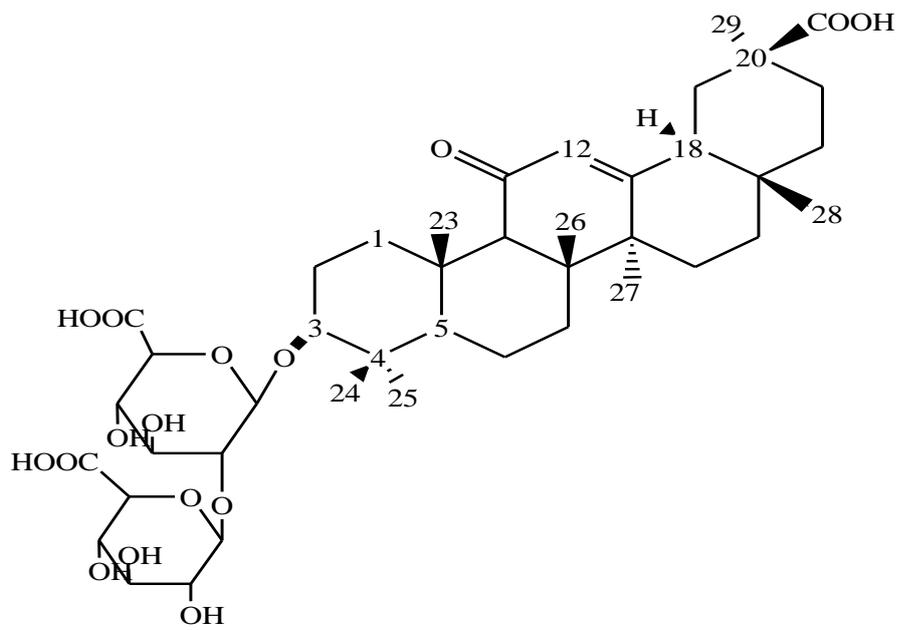
1.4. ГЛИЦИРРИЗИН КИСЛОТА ВА УНИНГ МОНОАММОНИЙЛИ ТУЗИ ОЛИНИШИ, ФИЗИК-КИМЁВИЙ ХОССАЛАРИ

Глицирризин кислотани ширинмия ўсимлиги илдизидан ажратиб олиш бир неча 10 йиллар давомида ривожланиб келинган. Унумни ошириш учун турли қўшимчалар (кислота, ишқор, метанол ва ҳоказолар) ишлатилган. Экстрактдан тоза ГК ажратиб олиш учун сувли эритмасини рН=1-2 муҳитга келгунча минерал кислота қўшилади. Кейинги босқичда ГК ни органик эритувчидан туз ҳолида чўктириш керак (масалан, 25%

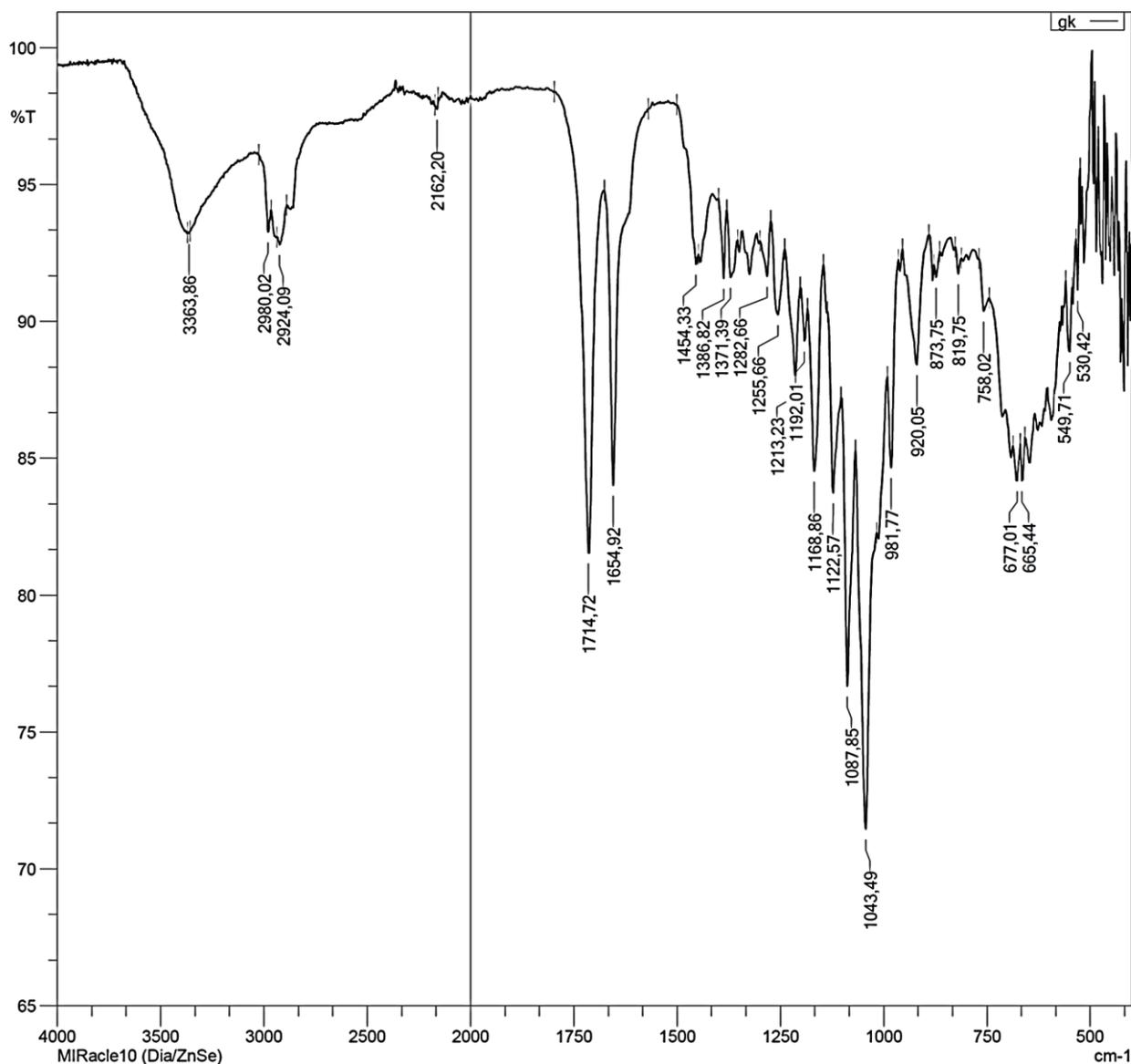
аммиак таъсири остида). Бунда уч аммонийли туз ҳосил бўлади ва уни гидролизга учратиб моноаммонийли тузига (ГКМАТ) айлантирилади. ГКМАТ косметика ва фармацевтика соҳасида кенг ишлатилади.[17,18]

Балтина Л.А., Сердюк Н.Г. ва бошқа бир қанча олимлар томонидан Урал солодка заводида таркибида 26-28% гликозид тутган ширинмия илдизи қуруқ экстракти таркибидан тоза ГК олиш усули ишлаб чиқилган. Литгое ва Триппетларнинг ишларида ГК кимёвий ўрганиш натижасида, жумладан, метилланган гидролиз маҳсулотининг оптик бурилиш бурчагига қараб ГК нинг қанд қисмидаги глюкурон кислоталари β-конфигурацияга, аглюкон қисми билан эса α-тузилишга эга бўлган боғ билан боғланган деган бир тахминга келишган [18]. Унга мувофиқ ГК учун қуйидагича ном берилган: 3-β-гидрокси-11-оксо-12-ен-18-β-Н, 20-β-олеан-30 кислотанинг 3-О-(2'-О β-Д-глюкуронопиранозил)-α-Д-глюкопиранозиди. Бундан ташқари ¹Н ва ¹³С-ЯМР спектрлари асосида олиб борилган текширишлар натижасида ГК нинг кимёвий тузилишида глюкурон кислотаси гликозид боғи β-тузилишга эга эканлигини ва ГК нинг тузилиши 3-β-гидрокси-11-оксо-12-ен-18-β-Н, 20-β-олеан-30 кислотанинг 3-О-(2'-О β-Д-глюкуронопиранозил)-α-Д-глюкопиранозиди эканлиги Халилов, Балтина ва бошқалар томонидан тасдиқланган [20,24].

3-β-гидрокси-11-оксо-12-ен-18-β-Н, 20-β-олеан-30 кислотанинг 3-О-(2'-О β-Д-глюкуронопиранозил)-α-Д-глюкопиранозиди 18-β-Н-ГК ни гидрофоб (тритерпен) ва гидрофил (глюкурон) қисмлардан ташкил топганлиги, сиртки фаол модда ва гел ҳосил қилиш каби ажойиб физик-кимёвий хоссалар беради[17].



9-расм. Глицирризин кислотанинг кимёвий тузилиши формуласи

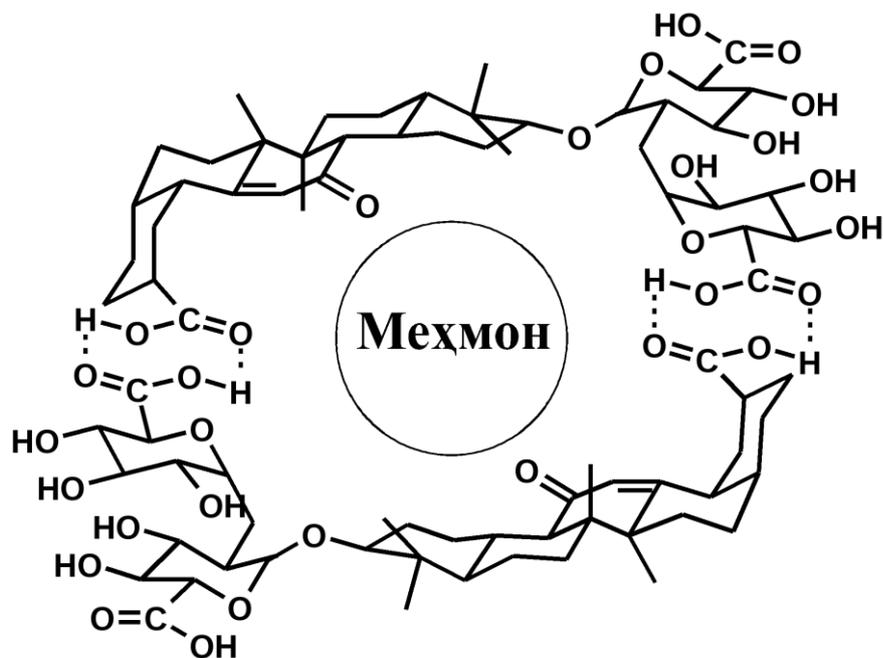


10-расм. ГК нинг ИҚ спектри

Глицирризин кислотаси молекуласи мицелляр ҳолатда, эритмада циклик тузилишда бўлиб, эритманинг муҳитига қараб цикл ҳосил қилишда битта ёки иккита глицирризин молекуласи қатнашиши мумкин. Натижада циклни ичида тешик ҳосил бўлиб, бу тешикдан «мезбон»-«меҳмон» комплексларни ҳосил қилишда «мезбон» сифатида, фойдаланиш мумкин. «Меҳмон» сифатида яқинлашган молекулани глицирризин таркибидаги глюкурон кислотасининг гидроксил гуруҳлари ушлаб қолишга интилади.

ГК водород боғлар ҳисобига «меҳмон-мезбон» кўринишидаги клатрат ҳосил қилади ва бунда «мезбон» сифатида ГК, «меҳмон» сифатида эса дори

воситаси иштирок этади (13-расм). ГК нинг қўш бирикма ҳосил қилиш хусусияти, унинг тиббиётда қўлланиладиган бир қатор дори препаратлари билан комплексларини олиш, молекуляр капсулалаш самараси ҳисобига уларнинг фаоллигини ошириш ва даволаш индексини кенгайтириш мақсадида қўлланилган [21, 22].



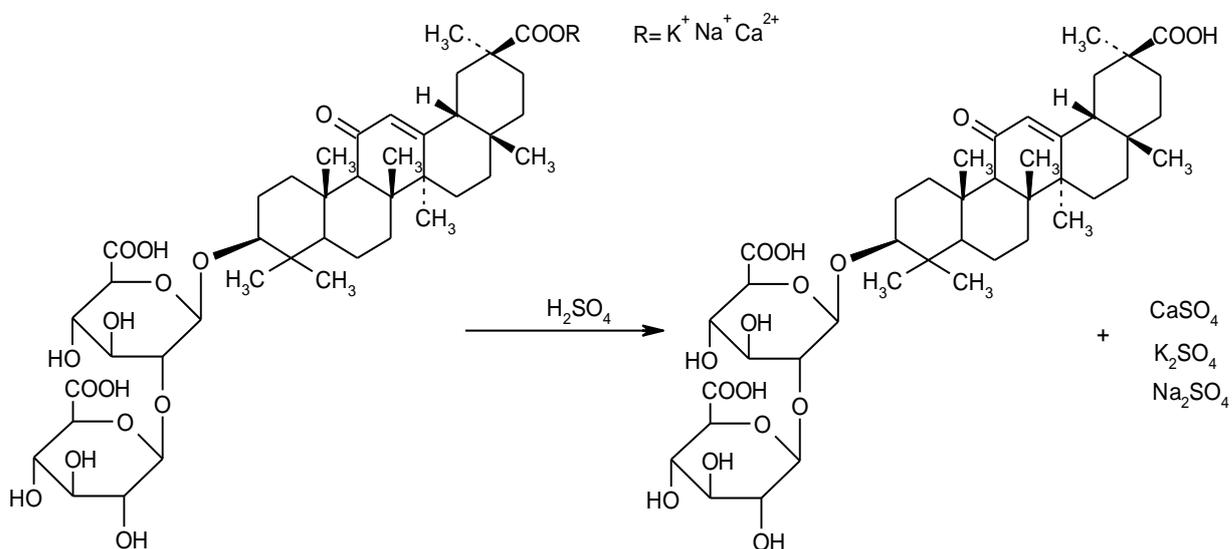
11-расм. ГК нинг «меҳмон-меzbон» кўринишидаги клатрат ҳосил қилиши

Бундан ташқари углевод қисмидаги ОН-гурухларнинг кўплиги “меzbон” нинг протоноаксептор ва протонодонор гурухлари билан қўшимча водород боғлари ҳосил қилиш имкониятини беради [22].

Россия Федерацияси Фанлар Академияси Урал бўлими Бошқирдистон илмий маркази Кимё институти ходимлари томонидан 18β-Н-ГК нинг ностероид яллиғланишга қарши препаратлар билан комплекс бирикмалари олинган [24]. Бу препаратлар АСК, бутадион, ортофен, бруфен, индометацинлар бўлиб, улар иммунодепрессив хусусияти, сувда кам эрувчанлик, ошқозон ичак йўлига улсероген таъсир каби қўшимча салбий таъсирга эга бўлган дори воситаларидир [19]. Синтез қилинган бирикмалар юқорида келтирилган салбий таъсирлардан ҳоли эканлиги таъкидланган [24].

Қуюқ экстрактдан ГК ажратиб олиш

Адабиётлардаги маълумотларга кўра "Glycyrrhiza glabra" илдизи таркибида ГК нинг миқдори 2-24% га йетади. ГК ни ажратиб олишнинг жуда кўп усуллари таклиф этилган бўлиб, уларнинг кўпчилиги илдизнинг сувли экстрактдан ГК ни минерал кислоталар ёрдамида чўктиришга асосланган.

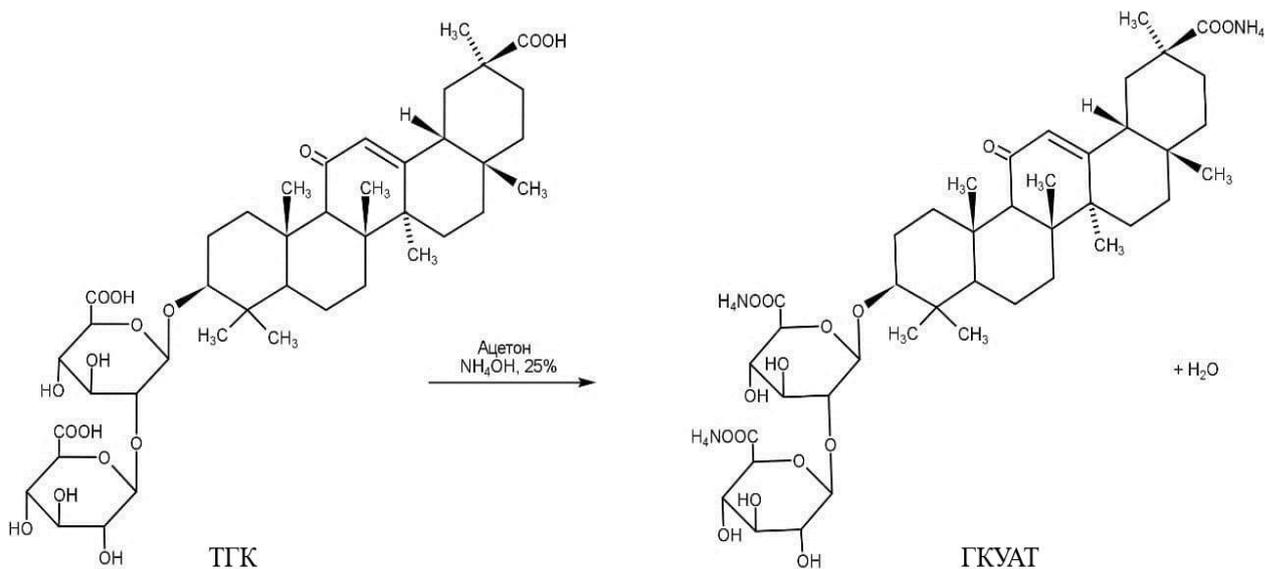


16-схема. "Glycyrrhiza glabra" илдизнинг сувли экстрактдан ГК ни минерал кислоталар ёрдамида чўктириши

ГК ни чўктиришда минерал кислотанинг табиати ва концентрацияси муҳим ўрин тутаяди, масалан, уни чўктиришда концентранган H_2SO_4 дан фойдаланилганда кислота тез ва осон чўкади (16-схема), лекин асосий маҳсулот смоласимон ҳолда чўкиб, чўкма таркибида балласт моддаларнинг миқдори анча юқори бўлади. Смоласимон чўкмани аморф ҳолатга келтириш учун катта ҳажмдаги сув сарф этилади, бунинг натижасида эса маҳсулот унуми сезиларли даражада камайиб кетади. ГК ни чўктиришда суюлтирилган минерал кислоталардан фойдаланиш, биринчидан, маҳсулотнинг аморф ҳолатда чўкишини таъминласа; иккинчидан, чўкма билан бирга қўшилишиб чўкаётган балласт моддаларнинг миқдори камайишига олиб келади.

Яна шунга эътиборни қаратиш керакки сувли экстрактга конц. H_2SO_4 ни томчилатиб солиш лозим, акс ҳолда олинаятган моддамизнинг унумига кескин таъсир қилади. ТКК ни ажратиб олиш конц. H_2SO_4 миқдorigа ҳам боғлиқ. Сабаби экстракт таркибида ГК туз ҳолида бўлади шунинг учун унга

йетарли миқдорда кислота солишимиз керак. Олинган ТГК дан маълум оғирликдаги техник ГК 10 баробар хажм сувсиз ацетон билан сув ҳаммомида экстракция қилиниб, филтрланади ва тажриба 5 баробар хажм ацетон билан яна бир бор такрорланади. Бирлаштирилган ацетонли экстрактга шиша таёқча билан аралаштирилган холда, ГК нинг уч аммонийли тузи чўкиши тўхтагунча, NH_4OH нинг тўйинган эритмасидан қўшилади (17-схема).

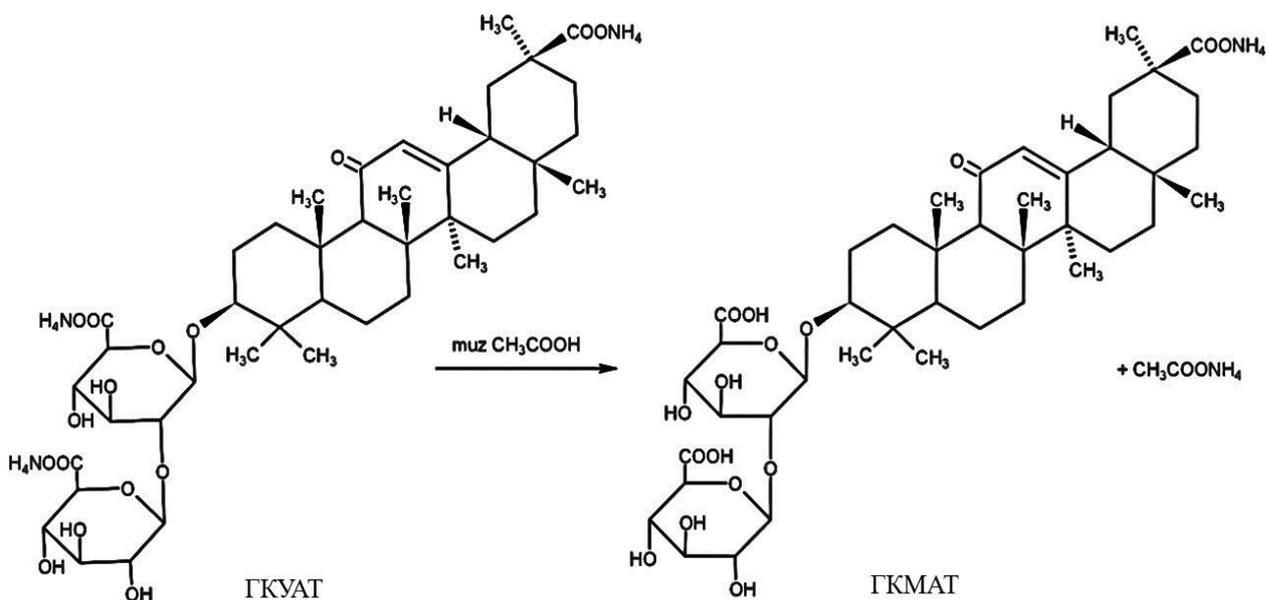


17-схема. ТГК дан ГКУАТ олиши

Чўкмага тушган зарғалдоқ рангли, аморф модда ГК нинг уч аммонийли тузи филтрлаб олинади, спирт билан чайилиб, сўнгра қуритилади.

Иккинчи босқич. Муз сирка кислота билан гидролиз қилиш.

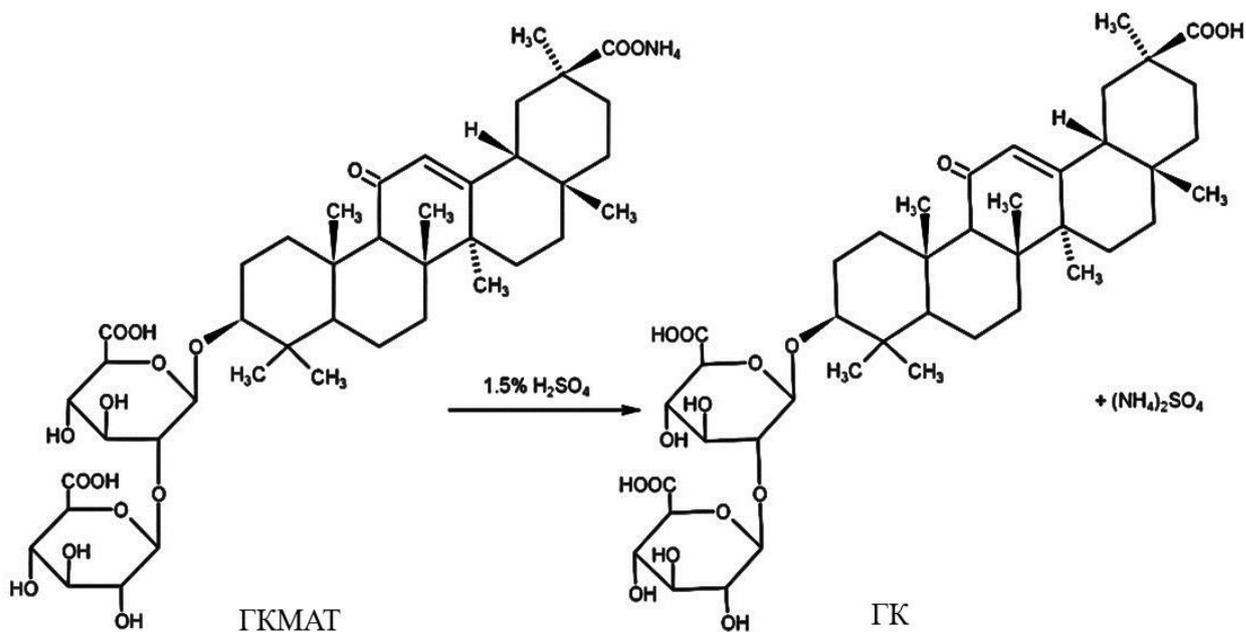
Ажратиб олинган ГК нинг уч аммонийли тузи 10 баробар хажм муз сирка кислотасида $105-110^\circ\text{C}$ да эритилади. Қайнаб чиққунча қиздирилади ва гамоген система ҳосил бўлганда, эритма иссиқ холида иситилган Шотте воронкаси ва Бунзен колбаси ёрдамида филтрланади. Эритма 24 соатга хона хароратида чўкма тушгунича қолдирилади. Чўкмага тушган ГКУАТ филтрлаб олиниб, аввал сирка кислота билан сўнгра 96% ли этил спирти билан ювилади ва қуритилади (18-схема).



18-схема. ГKVAT дан GKMAT олиши

Унумини янада юқори бўлиши учун этил спирти билан қайта чўктирилади.

Қуритилган тоза GKMAT ни колбада 10 баробар 1,5 % H_2SO_4 сувда иситиб эритилади. Тескари совутгич улаб, 3 соат давомида секин қайнатилади. Ҳосил бўлган оқ чўкма 24 соат давомида совутгичда сақланади. Чўкма совуқ холда нейтрал ҳолатгача сув билан чайиб, филтрлаб олинади. Чўкма аввал хона хароратида кейин эса 40°C да қуритилади (19-схема).



19-схема. GKMAT дан GK олиши

ГК ташқи ва маҳаллий фойдаланиш учун вирусга қарши восита. Глициризин кислота ДНК ва РНК вирусларига, шу жумладан Herpes simplex, Varicella zoster вирусларига, одам папиллома вирусларига ва ситомегало вирусларга қарши фаолдир. Унинг фармакологик таъсири дастлабки босқичларда вирусларнинг кўпайишини тўхтатади ва хужайраларга кириб боришини олдини олади.

ГК вирусли инфекциянинг дастлабки кўринишларида ҳам, ошқозон яраси шаклида ҳам яллиғланишга қарши, оғриқ қолдирувчи ва тўқималарни тиклаш таъсирига эга [15].

1.5. АЛЬБЕНДАЗОЛ АСОСИДА ОЛИНГАН КОМПЛЕКСЛАРНИ ЎРГАНИШ

Альбендазол ва унинг маълум бўлган дори шакллариининг зарари уларнинг паст биосингувчанлигидир, шу сабабли улар нисбатан юқори дозаларда ишлатилиши керак. Шунингдек, сувда ва физиологик муҳитда заиф эрувчанлиги сабабли уларни нисбатан юқори дозаларда қўллаш заруратини вужудга келтиради ва препаратни қабул қилиш муддатини кўпайтиради. Буларнинг барчаси альбендазол дориларининг назарий жиҳатдан мумкин бўлган самарадорлигига эришишга имкон бермайди ва уларнинг юқори токсиклигини ҳисобга олган ҳолда, ён таъсирларга олиб келади. Шу муносабат билан, альбендазолнинг сувда эрийдиган шакллари яратиб, фаол модданинг токсиклигини пасайиши билан бир вақтнинг ўзида биологик мавжудлигини ошириш муаммоси пайдо бўлади. Альбендазолнинг сувда ва физиологик муҳитда эрувчанлигини ва доривор модданинг токсик ва фармакологик хусусиятларини яхшилаш асосан уларнинг комплекслари ҳосил бўлишига асосланиб, сувда эрийдиган синтетик ёки табиий полимерлар, олиго- ва полисахаридлардан ва турли хил "меҳмон"- "мезбон" типдаги супрамолекуляр комплекслар ҳосил қилиши мумкин бўлган моддалардан фойдаланилган.

Ҳозирда уларнинг бир қанчасини кўриб чиқамиз: Альбендазолнинг циклодекстринлар (ЦД) цикли олигосахаридлар [38] билан комплекслари

олиб ўрганилганда [26, 27, 40], унинг эрувчанлиги яхшиланган ва гельминтларнинг лаборатория моделларида ва ошқозон-ичак трактининг нематодалари мавжуд қўйларга ўтказилган тажрибаларда юқори самарадорлиги исботланган ва шу билан бирга модданинг дозасини бир неча барабар камайтирган [29]. Альбендазолнинг гидроксипропил-ЦД, β -ЦД ва γ -ЦД лар билан олинган комплексларининг эрувчанлиги сезиларли даражада юқори бўлган [31, 34, 41, 42]. Унинг гидроксипропил-ЦД билан 1:10 моляр нисбатда олинган комплексининг эрувчанлиги 3500 мартагача ортган [30] ва *Trichinella spiralis* билан касалланган сичқонлар [35], каламушлар [36] да АБЗ: ГП- β -ЦД суспензияси одатдаги АБЗ формуласидан тезроқ сўрилиши кузатилган.

Альбендазол (АБЗ) паразитларга қарши кучли паразитик таъсир кўрсатади. Афсуски, АБЗ нинг сувда жуда кам эрувчанлиги (0,2 мкг/мл, 0,7 мкМ) унинг шаклланишини сезиларли даражада бузади. Фазали эрувчанлик диаграммаси шуни кўрсатдики, α -сиклодекстрин (10%), гидроксипропил- β -сиклодекстрин (40%) ва сулфобутил- β -сиклодекстрин (40%) кучайтирувчи омиллар билан аниқ эрувчанликни оширишга имкон берди (эрувчанлик мос равишда 570, 3970 ва 5880 марта ортган). АБЗ нинг сувда эрувчанлиги сиклодекстринларсиз 0,2 мкг/мл (0,7 мМ) дан 1,52 мг/мл (5,69 мМ) гача тасодифий метил- β -сиклодекстрин (Ме- β -ЦД) билан оширилди (40%). АБЗ ва сиклодекстринлар орасидаги комплексланиш механизми фазавий эрувчанлик диаграммаси, ядро магнит резонанси (^1H ЯМР) ёрдамида икки ўлчовли ядро тажрибалари ва молекуляр бириктириш ҳисоб-китоблари ёрдамида ўрганилган. Натижалар шуни кўрсатдики, АБЗ дан олинган марказий бисиклик қисм Ме- β -ЦД билан 1:1 стехиометрияга мувофиқ ўзаро таъсир қилади [28].

In vitro АБЗ: ГП- β -ЦД комплекси АБЗ : β ЦД га қараганда юқори эрувчанликка эга эди. ПВП нинг комплексларга қўшилиши АБЗ : β -ЦД га қараганда АБЗ : ГП- β -ЦД учун эрувчанлик ва эриш тезлигини янада

самарали оширди. In vivo жонли равишда ГИН билан юктирилган 48 кўзичок олтига тажриба гуруҳига бўлинган: АБЗ, АБЗ:β-ЦД, АБЗ:β-ЦД-ПВП, АБЗ:ГП-β-ЦД ва АБЗ:ГП-β-ЦД-ПВП. Даволанган ҳар бир хайвон кетма-кет уч кун давомида тана вазнига 10 мг/кг (АБЗ дозаси асосида) юборилган. Охирги киритилган дозадан 10 кун ўтгач, даволаш самарадорлиги ҳисоблаб чиқилди. Самарадорлик кўрсаткичлари қуйидагича эди: АБЗ (70,33%), АБЗ:β-ЦД (85,33%), АБЗ:β-ЦД-ПВП (82,86%), АБЗ:ГП-β-ЦД (78,37%) ва АБЗ:ГП-β-ЦД-ПВП (43,79%). In vitro, АБЗ:ГП-β-ЦД ва АБЗ:ГП-β-ЦД-ПВП юқори эриш даражаларига эга эди. In vivo жонли равишда, АБЗ:β-ЦД, АБЗ:β-ЦД-ПВП ва АБЗ:ГП-β-ЦД нинг самарадорлиги соф АБЗ билан таққослаганда биров ошган бўлса-да, бу ўсиш сезиларли эмас эди ($p > 0,05$) [32].

Шуни таъкидлаш керакки, АБЗ эрувчанлигини ЦД орқали ошириш кўплаб муаллифлар томонидан ўрганилган. АБЗ эрувчанлигини 3500 гача ошириши мумкин бўлган гидроксипропил-β-ЦД дан фойдаланиш [30] ёки лимон кислотаси эрувчанликни 10000 мартагача кучайтирувчи сифатида ишлатиш мумкин [33]. Альбендазол кам ривожланган ёки ривожланаётган мамлакатларда гелминтларга қарши ишлатиладиган арзон дори сифатида кўп ишлатиши туфайли ГП-β-ЦД, β-ЦД ва лимон кислотаси дори нарҳини кўтарилишига олиб келади ва шу билан тижоратлаштиришга тўсқинлик қилади.

Альбендазолнинг эрувчанлигини ошириш орқали унинг кам дозаларидан юқори самарали комплексларини олиш учун табиий ва синтетик полимерлар: хитозан [39, 43, 44, 45, 46, 47, 53], арабиногалактан [49], поливинилпирролидон [39, 50, 51, 54, 55, 70, 71, 72], ва бошқалар [53, 54, 56, 57, 58, 59] дан фойдаланилган ва уларнинг гелминтларга қарши самарадорлиги ўрганилган.

Альбендазол (АБЗ) ва празиквантел (ПЗК) антгелминт фаоллиги билан ажралиб турадиган иккита дори, аммо уларнинг биологик суyoқликда кам эрувчанлиги ва кейинчалик оғиз орқали юборилгандан кейин

биосингувчанлиги заифлиги уларнинг клиник қўлланилишини чеклайди [48]. Ушбу тадқиқотнинг мақсади АБЗ ёки ПЗҚ билан тўлдирилган хитозан нанопартикулларни уларнинг биологик мавжудлигини яхшилаш учун янги формулалар сифатида тайёрлаш эди. АБЗ ва ПЗҚ билан юкланган хитозан нанопартикуллариининг ўртача ўлчамлари мос равишда 224,9 ва 174,6 нм ташкил этди. Дори-дармонларни юклаш ва боғлаш самарадорлиги АБЗ учун мос равишда 0,55 ва 11%, ПЗҚ учун эса 0,53 ва 22% нм ташкил этди. Натижалар шуни кўрсатдики, хитозан молекуляр оғирлиги, хитозан концентрацияси, хитозан-натрий триполифосфат нисбати ва эритманинг рН қийматлари нанозаррачаларнинг катталигига таъсир кўрсатган. Кўришиб турибдики, амалдаги процедура ПЗҚ ўз ичига олган хитозан нанопартикуллариини тайёрлаш учун мос келади, ammo АБЗ хитозан нанопартикуллари учун этарли эмас [49]. Ушбу ишнинг мақсади антигелминт моддаларнинг физик-кимёвий ва биологик хусусиятларини механохимёвий ўзгартириш учун арабиногалактандан фойдаланиш истиқболларини кўрсатиш ва ивермектин (ИВЕР) ва альбендазол (АБЗ) таркибидаги арабиногалактан (АГ) таркибидаги қаттиқ дисперсиялар учун паразитларга самарадорлигини баҳолашдир. Ивермектиннинг фаол моддаси бўлган янги дориларнинг таркиби 1:10 нисбатда турли хил ишлаб чиқарувчиларнинг арабиногалактанлари учта партияси ва 1:1:10 нисбатда ИВЕР+АБЗ+АГ таркиби билан синовдан ўтказилди. Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ивермектин ва АГ партияларининг турли даражадаги лаборатория намуналарининг паразитларга қарши фаоллиги сезиларли фарқларга эга эмас. АГ намунасини ҳайвонлар учун паразитларга қарши қўлланиладиган дорилар таркибида қўллаш имконияти тахмин қилинган, бу эса ўз навбатида препарат нархини сезиларли даражада пасайтиради.

Поливинилпирролидон (ПВП) нинг аморф альбендазолга стабиллашадиган таъсир механизмларини ўрганилган. ПВЗ полимерлари ва поливинилацетат (ПВП/ВА) ўз ичига олган сополимер билан АБЗ нинг қаттиқ дисперсиялари эритувчини қуйиш усули ёрдамида тайёрланган. ПВП

молекуляр оғирлиги, таркиби ва АБЗ нинг аморф ҳолатдан кристалланишига таъсири дифференциал сканерлаш калориметрияси ёрдамида ўрганилган. Аморф препаратнинг изотермик кристалланишига нисбатан барқарорлиги ҳар хил полимер концентрацияси ва сақлаш ҳароратида ўрганилган. Қаттиқ дисперсиялар рентген аморф эканлиги аниқланган. Гомополимернинг консентрацияси ва молекуляр оғирлиги кристалланиш бошланиши билан ошган. Молекуляр оғирлиги юқори бўлишига қарамай, винилпирролидон мономерларининг тахминан 40% ини винилацетат гуруҳлари билан алмаштириш (сополимерда бўлгани каби) кристалланишнинг пасайишига олиб келган. Эритувчини қуйиш усули полимерга рентген аморф каттиқ дисперсияларга эришиш талабини анча пасайтирдган. Бундай дисперсияларда индукция вақтининг сезиларли даражада ошиши ва полимер концентрациясининг 5% гача ва 70 даражагача бўлган ҳароратда кристалланиш тезлигининг пасайиши кузатилган [52].

Альбендазол гидрохлоридни сувли-спиртли муҳитда пектин кислота асосидаги гидрогеллар томонидан сўрилиши ўрганилган. Дори-дармон молекулаларининг полимер бирликлари билан боғланиши Лангмуир-Клотз изотерми типидagi тенглама билан тавсифланган бўлиб, бу боғланиш константаларининг қийматларини ва ҳар хил ҳароратда боғланиш жойлари сонини график жиҳатдан аниқлашга имкон берди. Альбендазол гидрохлоридни пектин кислота асосидаги жел билан сорбциялаш жараёнида термодинамик функциялар қийматларининг ўзгариши ҳисоблаб чиқилган. Иккала гидрофобик ва ионли ўзаро таъсирлар умумий иссиқлик таъсирига ҳисса қўшиши кўрсатилган [60].

Сувда эрийдиган полимерлар (ПВП, арабиногалактан) билан медамин ва альбендазол каби ёмон эрийдиган антигелминт моддаларнинг сувда эрувчанлигини ошириш учун механик-кимёвий технология усули билан каттиқ дисперсиялари олинган. Препаратнинг каттиқ дисперсияларини эрувчанлигини таҳлил қилиш, полимер тизимлари дори ва полимернинг

табиатига ҳам боғлиқлигини кўрсатди. Медаминнинг сувда эрувчанлигини 50 мартадан кўпроқ, альбендазол моддасини эса уларнинг полимерлар билан биргаликда механик ишлов бериш вақтини ўзгартириб, 27 марта ошириш имконияти кўрсатилган. ИҚ спектрал тадқиқотлари ва уларни адабиёт маълумотлари билан таққослаш молекулалараро комплексларни шакллантиришни таклиф қилган. Қаттиқ дисперсияларни тайёрлашнинг механик-кимёвий технологиясининг тавсия этилган усуллари тиббиёт ва ветеринария учун юқори даражадаги эрувчанлиги билан инновацион антигелминт дориларни яратишга имкон беради. Олинган қаттиқ дисперсиялар анъанавий дозалаш шаклларига нисбатан бир қатор афзалликларга эга, хусусан, улар бир босқичда олинади, уларни тайёрлаш учун ёрдамчи қўшимчалар (дисперсанлар, сирт фаол моддалар, намловчи моддалар ва бошқалар) қўшилиши шарт эмас, улардан фойдаланиш осон ва таннархи арзонроқ деган хулосага келинган [73].

Бир қатор бензимидазол антгелминт препаратлари моддаларини қаттиқ фазали механик-кимёвий даволашда сувда эрувчан полимерпирролидон, гидроксietил крахмал, полисахарид арабиногалактан полимерлари билан гипермолекуляр хужайралар олинган. Уларнинг физикавий ва кимёвий тадқиқотлари ўтказилган. Олинган препаратларнинг антгелминт фаоллигининг ошиши гелминтларнинг турли лаборатория моделларида аниқланган, бу ошқозон-ичак трактининг нематодалари ўз-ўзидан босиб олган қўйлар устида ишлаб чиқариш тажрибаларида тасдиқланган, модданинг дозаси 9-10 бараварга камайган [74].

Альбендазол ва фебендазолнинг супрамолекуляр комплексларининг самарадорлиги синовдан ўтказилган. Альбендазол ва фебендазолнинг янги дозалаш шакллари синаш Самара вилояти Пестравский туманидаги "Ленинский Пут" колхозида ўз-ўзидан нематодалар ва бошқа турдаги ошқозон-ичак паразитлари билан зарарланган 37 қўйда ўтказилди. Альбендазолнинг супрамолекуляр комплекси учун 1,0 мг/кг дозасида

арабиногалактан билан ва 10 мг/кг дозасида альбендазол 100% самарадорлигини кўрсатди. Хитозан билан альбендазол мажмуаси 87,5% кенгайиш самарадорлигини ва нажасдаги нематод тухумлари сонининг 98,4% пасайишини кўрсатди. Фенбендазолнинг супрамолекуляр комплексининг полимер билан самарадорлиги эса пастроқ бўлган [75].

Альбендазол ва триклабендазол асосидаги супрамолекуляр комплекснинг самарадорлигини синови бир вақтнинг ўзида қўйлар учун овқат ҳазм қилиш трактининг фасиоллари ва нематодалари томонидан 4,0 мг/кг дозада (препарат учун 40 мг/кг) оғиз орқали сувли эритма шаклида юборилганда альбендазол ва триклабендазол моддаларининг бир хил дозадаги аралашмаси кучсизлигини кўрсатди (мос равишда 22,0 ва 24,5%). Альбендазол ва триклабендазолнинг супрамолекуляр комплекси 5 баравар паст терапевтик дозада овқат ҳазм қилиш трактининг фасиолалари ва нематодаларига қарши юқори самарадорликка эга. Препаратнинг афзаллиги шундаки, таркибида альбендазол эмбриотроп таъсирга эга эмас [76].

Trichinella spiralis ва *Hymenolepis nana* юқтирилган оқ сичқонларда, ДДС (Дори-дармонларни этказиб бериш тизими) ёрдамида механокимёвий технология билан тайёрланган альбендазолнинг турли дозалаш шакллариининг самарадорлиги синовдан ўтказилган. 10 мг/кг дозада дозалаш шакли *Trichinella spiralis* нематодалари ва *Hymenolepis nana* сестодаларига қарши 100% самарадорлигини кўрсатган. Альбендазолнинг асосий дозаси худди шу дозада мос равишда 73,1% ва 10,1% таъсир кўрсатган [77].

Альбендазол моддаларининг 1:5, 1:10 ва 1:20 масса нисбатларида олинган арабиногалактан билан аралашмаларидан олинган қаттиқ дисперсиялардан альбендазолнинг сувда эрувчанлиги аниқланди ва композициялар кукунининг электрон микрографиялари олинган. Сувда эрувчанлигини ўрганиш учун 0,6 г синов материалининг намунаси 10 мл дистилланган сувда +25°C да орбитал шакерда (170 rpm) 4 соат давомида айлантириб турилди. Альбендазолнинг эритмадаги концентрацияси Agilent

1200 хроматографида аниқланди (Zorbax Eclipse XDB-C18 устуни, $4,6 \times 50$ мм; устун ҳарорати 30°C , элюент - ацетонитрил / сув 1/1 тизими, Ставка оқим тезлиги 1 мл/мин, намуна ҳажми 5 мл, 230,8 ва 290,8 нм тўлқин узунликларида аниқлаш). Шундай қилиб, альбендазол ва унинг таркибини арабиногалактан (1:10) билан *In vivo* жонли равишда *M. Auratus* экспериментал *opisthorchiasis* модели бўйича таққослаганда, АБЗ:АГ (1:10) таркиби токсик таъсир кўрсатмайди деган хулосага келинган. Бундан ташқари АБЗ:АГ таркиби катталардаги *Opisthorchis felineus* га нисбатан альбендазолга қараганда юқори фармакологик фаолликни кўрсатган [78].

Тадқиқотлар 200 та личинка дозасида *Trichinella spiralis* билан экспериментал равишда юқтирилган 40 та оқ сичқон устида ўтказилган. Синовларда модданинг механик-кимёвий модификацияси натижасида ҳосил бўлган $\text{Na}_2\text{ГА}$ ($\text{Na}_2\text{Г}$ лицирризиназид) билан альбендазолнинг супрамолекуляр комплекслари ишлатилган. Инфекциядан кейинги учинчи кунда ҳар бири 10 ҳайвондан иборат ҳар хил гуруҳдаги сичқонлар 2,0 мг/кг фаол модда (АС) дозасида ҳар хил нисбатда альбендазол ва $\text{Na}_2\text{ГА}$ нинг супрамолекуляр комплексига (1:10; 1:5) тушди. Альбендазол ва $\text{Na}_2\text{ГА}$ нинг супрамолекуляр комплекси 2,0 мг/кг дозада 1:10 ва 1:5 нисбатларда мос равишда *T. spiralis* личинкаларига қарши 92,3 ва 91,8% самарадорлигини кўрсатди. Альбендазолнинг асосий препарати - 10,4 мг/кг дозада 90,4% ва 2,0 мг/кг дозада 23,0% самарадорлигини кўрсатди. Альбендазолнинг супрамолекуляр комплексининг самарадорлиги асосий препаратнинг самарадорлигидан тахминан 4 баравар юқори эди [79].

ДДС (Дори-дармон йетказиб бериш) агентларини ишлаб чиқишнинг асосий имконияти олма пектини ёрдамида медамин моддасининг механик-кимёвий модификацияси мисолида кўрсатилган. Шу билан бирга, медамин моддасининг (8 мг/л) эрувчанлигини 45 мг/л га ўзгартириш орқали (мураккаб медамин:пектин=1:9) оқ каламуш эхинококкоз личинкаларига юқори самарадорлик кўрсатилган [80].

Тадқиқотларда бир қатор одам, каламуш ва сичқонларнинг hepatocellular karsinoma (HCC) хужайраларига ва In Vivo жонли сичқонларда одамнинг SKHEP-1 ўсимтаси ўсишига, одамнинг тухумдон саратон хужайралари: 1A9, OVCAR-3 ва SKOV-3 хужайраларига, SKEN-3 хужайраларига қарши турли концентрацияли альбендазол билан текширилган тадқиқот натижалари ушбу саратон хужайраларининг кўпайишини бостириши кўрсатилган ва ҳеч қандай дори токсиклиги аниқламагани айтиб ўтилган [81-84].

Булардан ташқари Альбендазолнинг турли хил гелминтлар: нематодалар (*Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, *Skin Larva Migrans*, *Ancylostoma duodenale*), сестодлар (чўчка, сигир), трематодлар (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*) ва эхинококкозга [61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69] қарши фаоллиги ўрганилган. Аммо альбендазолнинг ичак терактида кам сўрилиши (5%) туфайли унинг юқори дозаларда қабул қилиниши, бунинг натижасида унинг токсиклиги ортиб кетишига олиб келиши мумкин.

Адабиёт материалларини кўриб чиқиб, глицирризин кислота ДНК ва РНК вирусларига, шу жумладан *Herpes simplex*, *Varicella zoster* вирусларига, одам папиллома вирусларига ва *sitomegalo* вирусларига қарши фаоллиги, унинг фармакологик таъсири дастлабки босқичларда вирусларнинг кўпайишини тўхтатиши ва хужайраларга кириб боришини олдини олиши ва вирусли инфекциянинг дастлабки кўринишларида ҳам, ошқозон яраси шаклида ҳам яллиғланишга қарши, оғриқ қолдирувчи ва тўқималарни тиклаш таъсирига эга эканлигини, қолаверса ГК ва унинг тузлари ноёб физик-кимёвий хусусиятга эга бўлиб у сувда ёмон эрийдиган моддаларни эрувчан ҳолатга ўтказиши (салюбилизация) дори воситаларининг хусусиятларига синергетик таъсир кўрсатиши билан уларнинг захарлилик даражасини камайтириш каби хусусиятларини ҳисобга олиб, ушбу ишда альбендазолнинг эрувчанлигини ошириш мақсадида глицирризин кислотадан фойдаланилди.

II БОБ. ТАЖРИБА ҚИСМ

2.1. КЕРАКЛИ ЖИҲОЗ ВА РЕАКТИВЛАР

Қурилмалар		
ЮССХ	«Agilent Technologies 1200»	АҚШ
ИҚ спектрофотометр	«Shimadzu 1280» кварц кюветанинг қалинлиги 1 см	АҚШ
УБ спектрофотометр	«Perkin Elmer-10.6.1»	Япония
рН-метр	«Mittler Toledo»	Швецария
Моддаларнинг суюқланиш ҳарорати аниқланган қурилма	«ПТП ТУ 25-11-1144»	Россия
Юпқа қатламли хроматография (ЮҚХ) учун пластинка	«Silufol УБ-254»	Чехия
Аналитик тарози		
Қуритиш шкафи		
Вакуум насос		
Магнитли аралаштиргич		
Роторли буғлатгич		
Сув ҳаммоми		
Колбалар	50 см ³ , 100 см ³ , 250 см ³ , 500 см ³ , 1000 см ³	
Совутгичлар		
Воронкалар		
Штатив		
Пипеткалар	0,1 см ³ , 0,5 см ³ , 1 см ³ , 2 см ³ , 5 см ³	
Филтр қоғозлари		
Қўлланилган реактив ва эритувчилар:		
Ацетон	«К.Т»	
Этанол	«К.Т»	
Метанол	«Sigma-Aldrich»	АҚШ
Муз сирка кислота	«К.Т»	
Бензол	«К.Т»	
Этилацетат	«К.Т»	

Ацетонитрил	«Sigma-Aldrich»	АҚШ
Аммоний гидроксид	«К.Т»	
Альбендазол		
Техник ГК		
Хлорид кислота	«К.Т»	
Дисилланган сув		
Сулфат кислота	«К.Т»	
Суюқ азот		

2.2. ТЕХНИК ГЛИЦИРРИЗИН КИСЛОТАДАН ГЛИЦИРРИЗИН КИСЛОТАНИ АЖРАТИБ ОЛИШ ВА ТОЗЛАШ

I бобнинг 1.4 қисмида кўрсатилган усул бўйича 305 грамм ТГК тарозида тортиб олиниб, 1000 мл ли уч оғизли колбага солинди ва устига 1,5 л ацетон ва 3 мл конц. H_2SO_4 солинди. Колба сув ҳаммомига туширилди ва механик аралаштиргич ва қайтарма совутгич билан жиҳозланиб, $56^{\circ}C$ да 3 соат мобойнида экстракция қилинди (14-расм). Экстракт филтрилаб олинди. Колбада қолган қолдиққа яна 1,5 л ацетон солиниб юқорида экстракция жараёни 2 марта такрорланди. Ажратиб олинган экстракт совитувчи системада ҳайдалиб, ацетон ажратиб олинди. Колбадаги қолдиққа 25% NH_3 эритмаси солинди ва ГКУАТ чўкмаси олиниб, унга 400 мл муз сирка кислота (98-99%) қўшилди. Чўкма эриб кетгунча ($100-110^{\circ}C$) қиздирилди. Эритма иссиқ ҳолида филтрилаб олиниб, 24 соатга хона ҳароратида чўкма тушгунича қолдирилди.



12-расм. Техник ГК дан ГК ажратиб олиш жараёни

Чўкмага тушган ГКМАТ филтрилаб олиниб, аввал сирка кислота билан сўнгра 96% ли этил спирти билан ювилди ва қуритилди. Унуми янада юқори бўлиши учун этил спирти билан қайта чўктирилди ва ГКМАТ қуритиб

олинди. ГКМАТ дан ГК олиш учун уни колбада 1,5% H_2SO_4 сувда иситиб эритилди. Тескари совутгич улаб, 3 соат давомида секин қайнатилди. Ҳосил болган оқ чўкма 24 соат давомида совутгичда сақланди. Чўкма совуқ ҳолда нейтрал холатгача сув билан чайиб, филтраб олинди. Чўкма аввал хона хароратида кейин эса $40^\circ C$ да қуритилди. Альбендазолнинг эрувчан комплексларини олиш учун ушбу ГК дан турли моляр нисбатларда фойдаланилди.

2.3. АЛЬБЕНДАЗОЛНИНГ ГЛИЦИРРИЗИН КИСЛОТА БИЛАН ТУРЛИ ХИЛ МОЛЯР НИСБАТЛАРДАГИ СУВДА ЭРУВЧАН СУПРАМОЛЕКУЛЯР КОМПЛЕКСЛАРИНИ ОЛИШ

Альбендазолнинг ГК билан турли хил моляр нисбатлардаги (1:4; 1:9; 1:15; 1:20) сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларини олиш учун Альбендазолнинг керакли миқдоридан тарозида тортиб олиниб,

биринчи колбага солиб, 20 мл этил спирти ва 2-3 мл HCl да эриб кетгунгача магнитли аралаштиргичда айлантирилди. ГК нинг ҳам керакли миқдори тарозида тортиб олинди ва иккинчи колбага солиб 30 мл этил спиртида эритилди ва устига 50 мл дисилланган сув солинди. Тўлиқ эритилиб тайёрлаб олинган ГК ва Альбендазол эритмаси қўшилиб, 10 минут қиздирилди ва 5 соат магнитли аралаштиргичда аралаштириб турилди (15-расм).



13-расм. Альбендазол ва ГК нинг турли хил моляр нисбатлардаги супрамолекуляр комплексларини олиш жараёни

5 соатдан сўнг роторли буғлатгичда спирт қисми ҳайдаб юборилди.

Қолган реакцион аралашма совутувчи ускунада айлантириб колба девори бўйлаб бир текис ёйган ҳолда музлатилди. Музлаган колба музлатгичда бир кун қолдириб, сўнгра вакуум насосда қуритилди ва қуруқ масса йиғиб олинди.

III БОБ. ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР ТАҲЛИЛИ

1.1. СУПРАМОЛЕКУЛЯР КОМПЛЕКСЛАРНИНГ ФИЗИК-КИМЁВИЙ ВА СПЕКТРАЛ ХУСУСИЯТЛАРИНИ ЎРГАНИШ

Альбендазол ва ГК нинг турли хил моляр нисбатлардаги супрамолекуляр комплекслари олинб, уларнинг физик-кимёвий хусусиятлари ўрганилди ва спектрлари олинди.

Олинган супрамолекуляр комплексларнинг эрувчанлиги ва суюқланиш температураси аниқланди (1-жадвал):

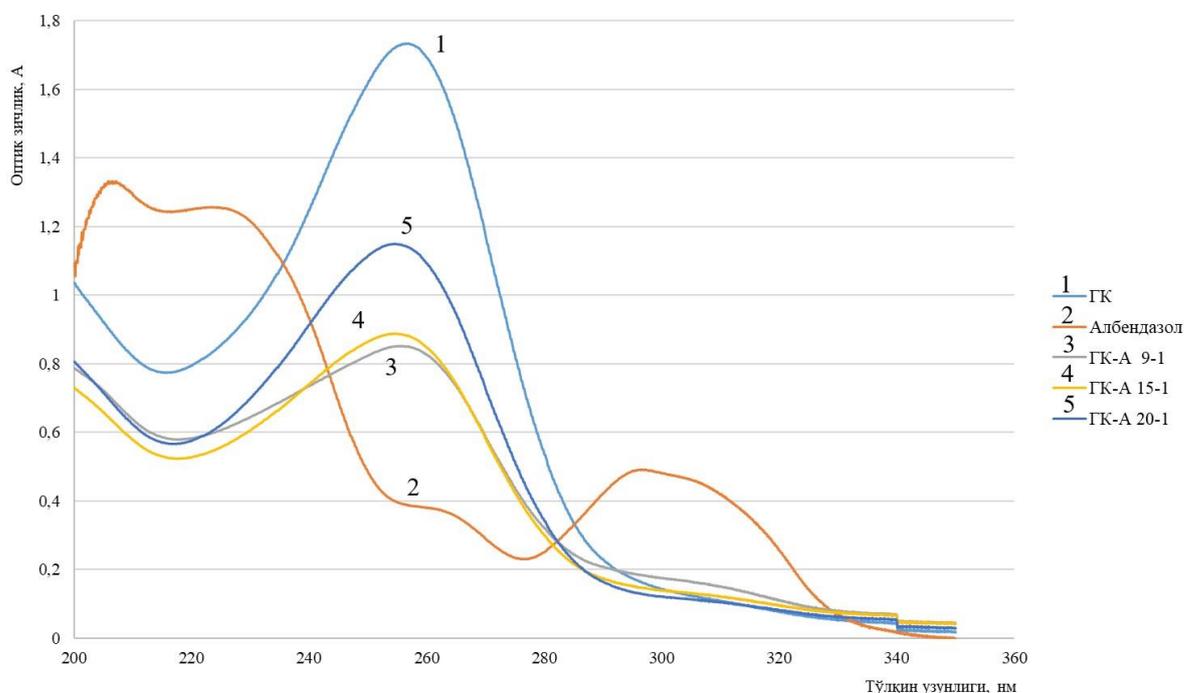
№	Комплекс	Моляр нисбати	Сувда эрувчанлик	$T_{\text{(суюқланиш)}}^{\circ}\text{C}$ (парчаланиш билан)
1	АБЗ:ГК	1:4	эрийди	193-195
2	АБЗ:ГК	1:9	эрийди	189-193
3	АБЗ:ГК	1:15	эрийди	200-203
4	АБЗ:ГК	1:20	эрийди	200-202

1-жадвал

Комплексларнинг суюқланиш ҳароратини ўлчаш учун РТР ТУ 25-11-1144 қурилмасидан фойдаланилди. Комплексларнинг суюқланиш ҳароратлари 178-204°C оралиғда парчаланиш билан боради. Комплексларнинг сувда эрувчанлиги комплекс таркибида глицирризин кислотаси миқдори ортиши билан ортиб боради, яни 1:1 ва 1:2 нисбатда эрмайди, 1:4 нисбатда ёмон эрийди, 1:9, 1:15 ва 1:20 нисбатдагилари яхши эрийди. Буни комплекс ҳосил бўлиш жараёнида глицирризин кислотаси молекуласини альбендазол молекуласи билан тўлиқ мезбон сифатида қамраб олиб клатрат ҳосил қилиши билан тушунтириш мумкин.

Альбендазолнинг ГК билан турли хил моляр нисбатлардаги (1:9; 1:15; 1:20) сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларининг УБ спектрлари

Олинган супрамолекуляр комплекслардан 0,01 г олиб, 10 мл сувда ва 2 мл спиртда эритилди. Эритмадан 1 мл олиб, 9 мл сувда суюлтирилиб, УБ спектрлари олинди. УБ спектрлари Perkin-Elmer фирмаси Lamda-16 спектрофотометрида, 50% спиртда 10^{-3} М концентрацияда олинди.

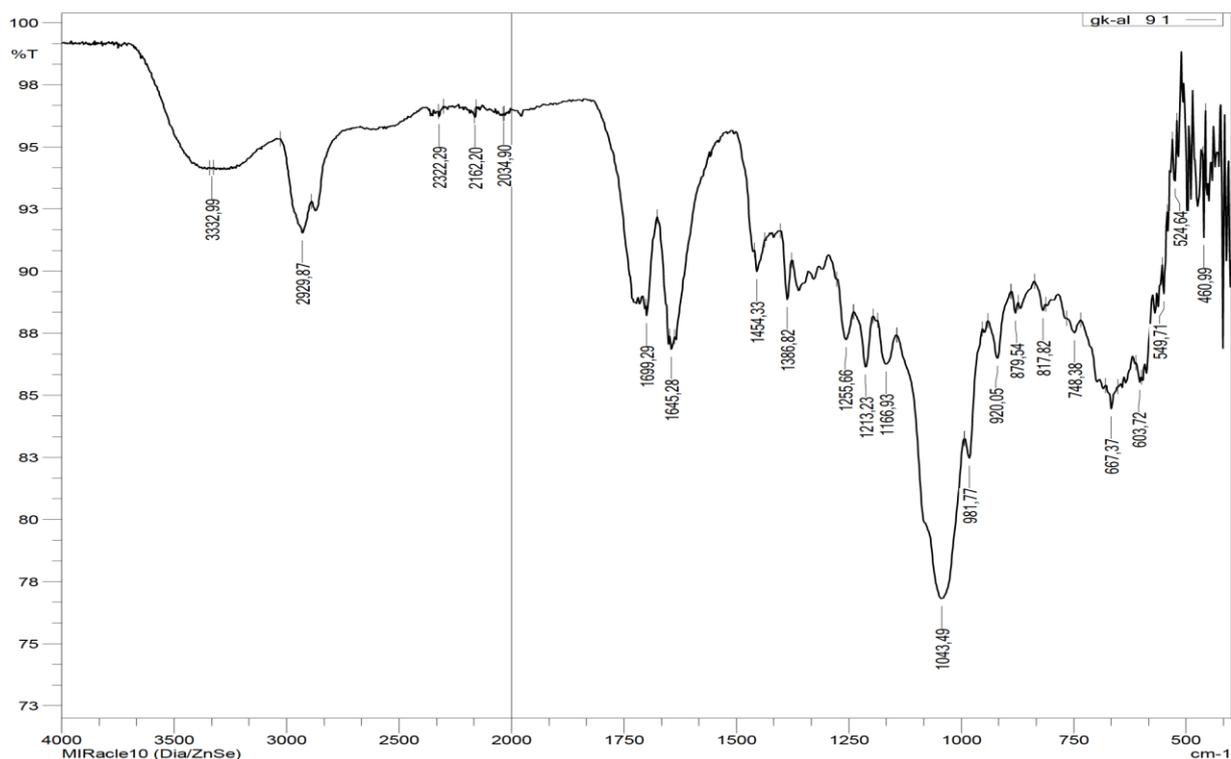


14-расм. Альбендазолнинг ГК билан турли хил моляр нисбатлардаги (1:9; 1:15; 1:20) сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларининг УБ спектрлари

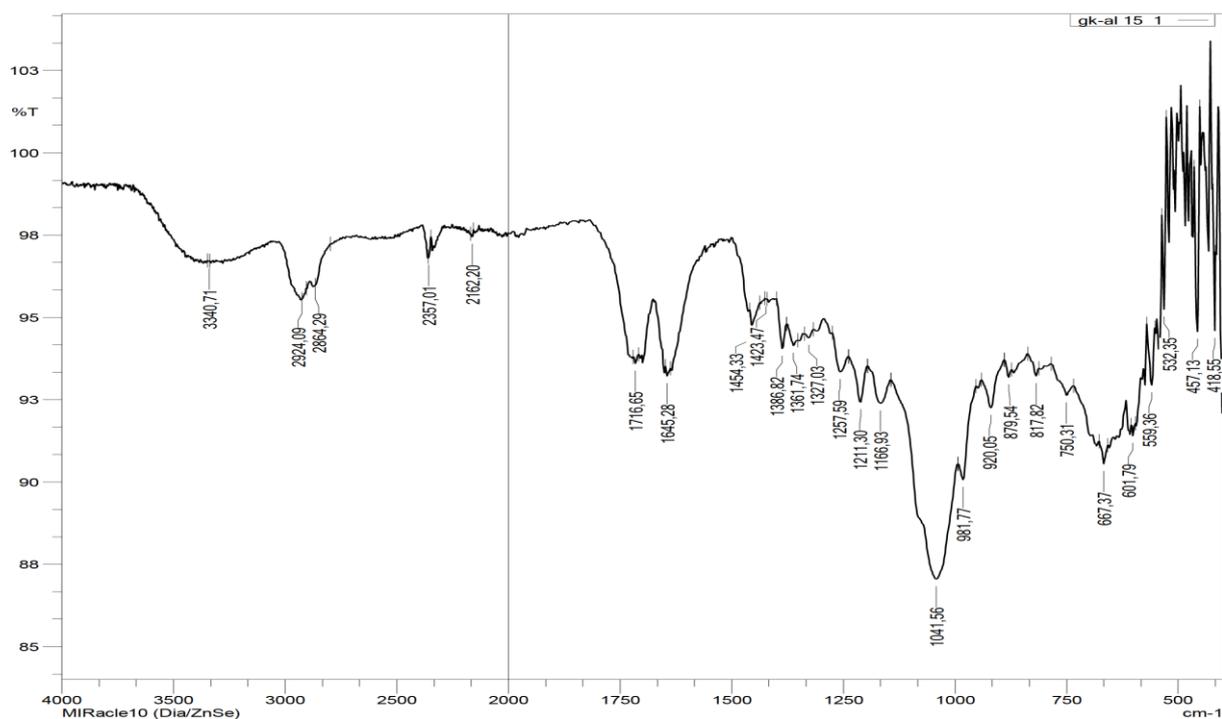
Комплекс бирикмаларнинг УБ спектрида глицирризин кислота ва унинг моноаммонийли тузининг С халқасидаги қўшбоғнинг электронларига тегишли $\pi-\pi^*$ ўтишга мос келадиган интенсив ютилиш максимуми қиймати, сув:этанол (1:1) системасида яқин УБ соҳада 250-260 нм тўлқин узунлигида кузатилади. Расмлардан кўринадикки комплексларнинг чизикларини устма-уст тушмаслиги комплекс ҳосил бўлганлигидан далолат беради. Лекин бу усул супрамолекуляр комплексларнинг тузилишини тўлиқ тасдиқламайди.

Альбендазолнинг ГК билан турли хил моляр нисбатлардаги (1:9; 1:15; 1:20) сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларининг ИҚ спектрлари

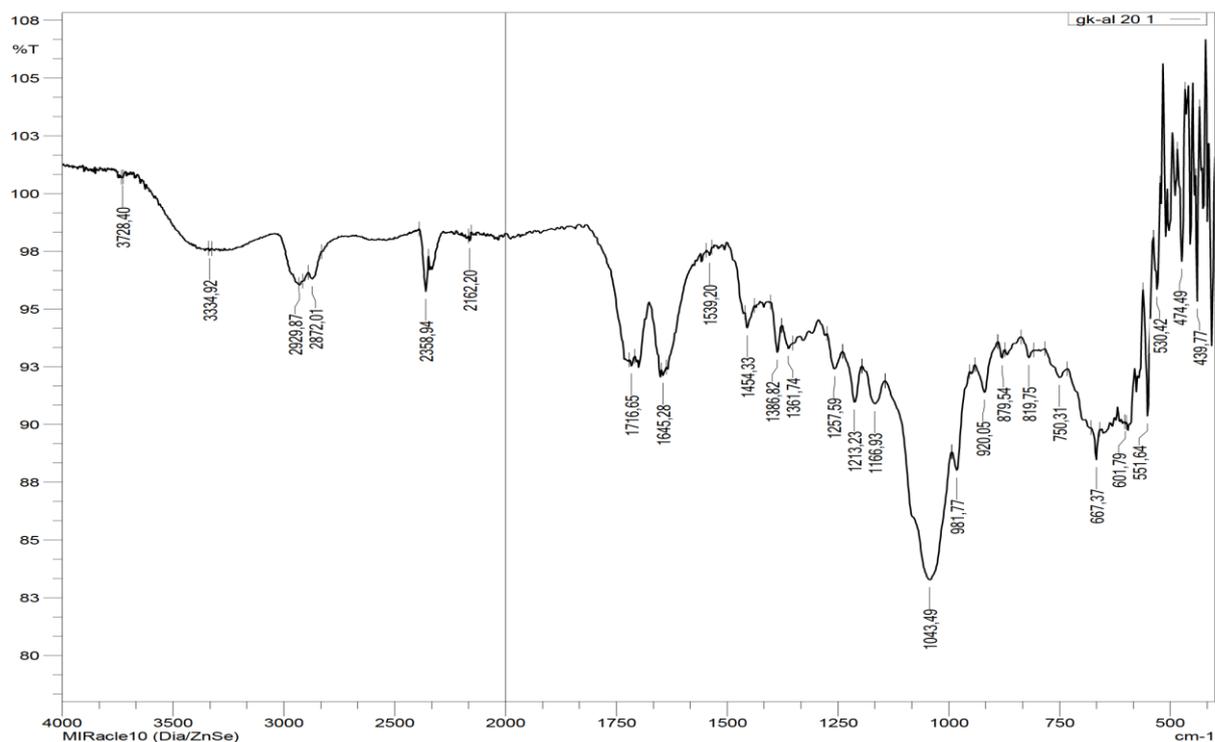
Олинган супрамолекуляр комплекслардан 0,01 г олиб, Shimadzu 1280 спектрофотометрида ИҚ спектрлари олинди.



15-расм. Альбендазолнинг ГК билан 1:9 моляр нисбатлардаги сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларининг ИҚ спектри



16-расм. Альбендазолнинг ГК билан 1:15 моляр нисбатлардаги сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларининг ИҚ спектри



17-расм. Альбендазолнинг ГК билан 1:20 моляр нисбатлардаги сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларнинг ИҚ спектри

	(ν ва δ , cm^{-1})
ГК	ν (-OH)=3363 cm^{-1} , ν (CH, CH ₂ , CH ₃)=2924 cm^{-1} , ν (C ₁₁ =O, C=C)=1714 cm^{-1} , ν (COO ⁻)=1655 cm^{-1} , ν (C-O-C, C-OH)=1169 cm^{-1} , ν (C-O-C)=1043,5 cm^{-1} , ν (-CH)=981,77 cm^{-1} .
ГК:АЛ (4:1)	ν (-OH)=3321,42 cm^{-1} , ν (CH, CH ₂ , CH ₃)=2927,94 cm^{-1} , ν (C ₁₁ =O, C=C)=1699,29 cm^{-1} , ν (COO ⁻)=1643,35 cm^{-1} , ν (C-O-C, C-OH)=1168,66 cm^{-1} , ν (C-O-C)=1047,53 cm^{-1} , ν (-CH)=983,7 cm^{-1} .
ГК:АЛ (9:1)	ν (-OH)=3332,99 cm^{-1} , ν (CH, CH ₂ , CH ₃)=2929,87 cm^{-1} , ν (C ₁₁ =O, C=C)=1699,29 cm^{-1} , ν (COO ⁻)=1645,28 cm^{-1} , ν (C-O-C, C-OH)=1168,93 cm^{-1} , ν (C-O-C)=1043,49 cm^{-1} , ν (-CH)=981,77 cm^{-1} .
ГК:АЛ (15:1)	ν (-OH)=3340,71 cm^{-1} , ν (CH, CH ₂ , CH ₃)=2924,09 cm^{-1} , ν (C ₁₁ =O, C=C)=1716,65 cm^{-1} , ν (COO ⁻)=1645,28 cm^{-1} , ν (C-O-C, C-OH)=1166,93 cm^{-1} , ν (C-O-C)=1041,56 cm^{-1} , ν (-CH)=981,77 cm^{-1} .
ГК:АЛ (20:1)	ν (-OH)=3334,92 cm^{-1} , ν (CH, CH ₂ , CH ₃)=2929,87 cm^{-1} , ν (C ₁₁ =O, C=C)=1716,65 cm^{-1} , ν (COO ⁻)=1645,28 cm^{-1} , ν (C-O-C, C-OH)=1166,93 cm^{-1} , ν (C-O-C)=1043,49 cm^{-1} , ν (-CH)=981,77 cm^{-1} .

2-жадвал. Альбендазолнинг ГК билан турли хил моляр нисбатлардаги (1:9; 1:15; 1:20) сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларининг ИҚ спектрлари

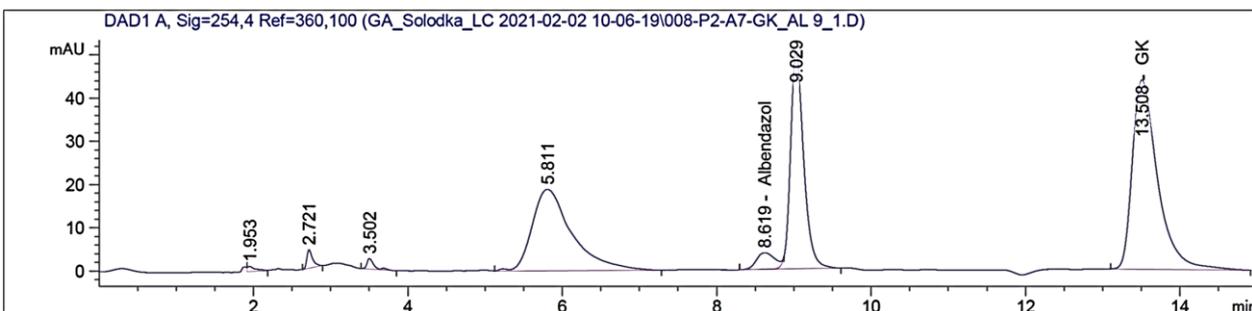
Олинган бирикмаларнинг ИҚ спектрида функционал гуруҳларнинг тебраниш соҳасида глицирризин кислотаси карбоксил гуруҳидаги карбонил гуруҳининг валент тебранишлари $1750-1650\text{ см}^{-1}$ соҳада тебранишлари кузатилади.

Карбонил гуруҳларининг бошланғич моддалардаги тебраниш частоталари кичик частотали майдонга силжиши кузатилади, бу ўз навбатида уларнинг водород боғлар ҳосил қилишда қатнашишини кўрсатади.

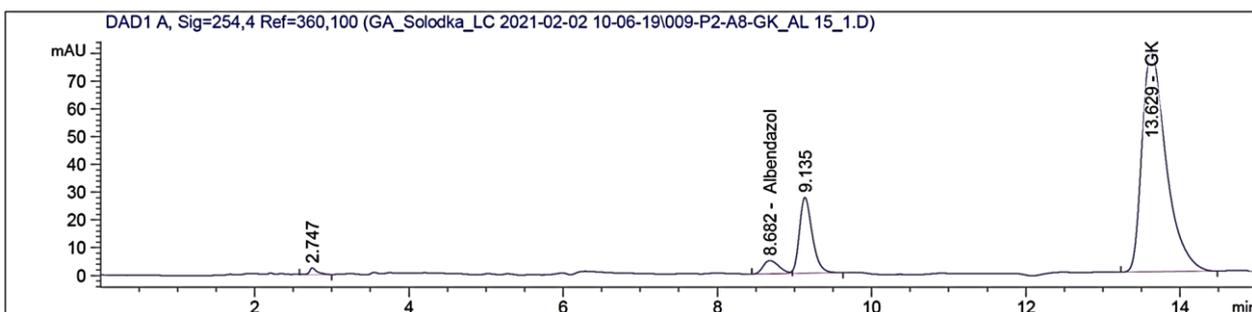
3.2. ЮССХ УСУЛИ АСОСИДА СУПРАМОЛЕКУЛЯР КОМПЛЕКС БИРИКМАЛАР ТАРКИБИДАН АЛЬБЕНДАЗОЛНИ СИФАТ ВА МИҚДОР ЖИҲАТДАН АНИҚЛАШ УСУЛИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ

Альбендазолнинг ГК билан турли хил моляр нисбатлар (1:9; 1:15; 1:20) да олинган супрамолекуляр комплекслардан 0,01 г олиб, 10 мл сувда ва 2 мл спиртда эритилди. Эритмадан 1 мл олиб, 9 мл сувда суюлтирилиб, ЮССХ спектрлари олинди.

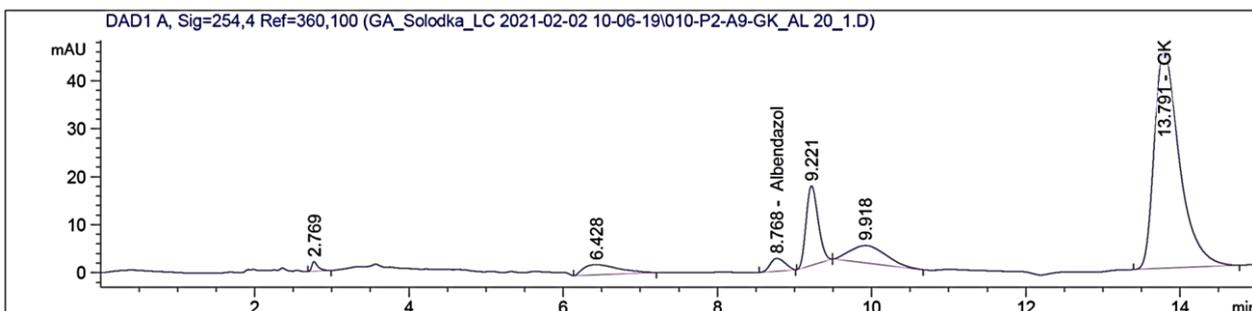
ЮССХ Agilent Technologies 1200, (АҚШ) хроматографида олиб борилди. Хроматографик таҳлил шароитлари: колонка - Poroshell 120 EC-S18, $2.7\text{ }\mu\text{m}$, $3.0 \times 100\text{ мм}$, детектор – диод матрицали детектор (УБ детектор қўллаш ҳам мумкин), элюент – ацетонитрил: 0.5% ли сирка кислотаси (35:65, изократик усул), оқим тезлиги – 0.75 мл/мин, детекция – 254 нм, колонкага киритилган миқдор – 10 мкл, термостат харорати – $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, таҳлил вақти 15 мин.



18-расм. Альбендазолнинг ГК билан 1:9 моляр нисбатлардаги сувда эрувчан супрамолекуляр комплексининг ЮССХ спектри



19-расм. Альбендазолнинг ГК билан 1:15 моляр нисбатлардаги сувда эрувчан супрамолекуляр комплексининг ЮССХ спектри



20-расм. Альбендазолнинг ГК билан 1:20 моляр нисбатлардаги сувда эрувчан супрамолекуляр комплексининг ЮССХ спектри

Альбендазолнинг ГК билан турли хил моляр нисбатлар (1:9; 1:15; 1:20) да олинган супрамолекуляр комплекслари ЮССХ таҳлилида супрамолекуляр комплекс таркибидаги Альбендазол 8.316-8.441 мин. да, ГК да 13.508 – 13.791 мин. оралиғида ажралиб чиққани кузатилди. Шундай қилиб олинган супрамолекуляр комплекс бирикмалар таркибидаги альбендазол ва ГК сифат ва миқдорий таҳлил қилиш учун ЮССХ усули ишлаб чиқилди. Ишлаб чиқилган усул асосида комплекс таркибидаги моддаларнинг нисбати назарий жиҳатдан ҳисобланган қийматларга мос келиши кўрсатилди.

ХУЛОСА

1. Биринчи бор альбендазолнинг глицирризин кислота билан турли хил моляр нисбатлардаги (1:9, 1:15, 1:20) сувда эрувчан супрамолекуляр комплекслари олинди.
2. Олинган супрамолекуляр комплексларнинг физик-кимёвий ва спектрал хусусиятлари ўрганилди ва кимёвий тузилиши таҳлил қилинди.
3. Комплекс бирикмаларнинг УБ спектрида глицирризин кислота С халқасидаги қўшбоғнинг электронларига тегишли π - π^* ўтишга мос келадиган интенсив ютилиш максимуми қиймати, сув:этанол (1:1) системасида яқин УБ соҳада ютилиш максимуми қиймати тўлқин узунлиги катта соҳага 8-10 нм “батахрон” силжиши кузатилди ва бу ўз навбатида комплекс бирикма ҳосил бўлганлигини кўрсатади.
4. Олинган бирикмаларнинг ИҚ спектрида функционал гуруҳларнинг тебраниш соҳасида карбонил гуруҳларининг тебраниш частоталари кичик частотали майдонга силжиши кузатилади, бу ўз навбатида уларнинг водород боғлар ҳосил қилишда қатнашишини кўрсатади.
5. ЮССХ усули асосида супрамолекуляр комплекс бирикмалар таркибидан альбендазол ва глицирризин кислотасини сифат ва миқдор жиҳатдан аниқлаш усули ишлаб чиқилди ва назарий жиҳатдан ҳисобланган миқдорларга тўғри келиши кўрсатилди.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати:

1. Mirziyoyev Shavkat Miromonovich. //Erkin va farovon, demokratik O‘zbekiston davlatini birgalikda barpo etamiz. O‘zbekiston Respublikasi Prezidenti lavozimiga kirishish tantanali marosimiga bag‘ishlangan Oliy Majlis palatalarining qo‘shma majlisidagi nutq. Sh. M. Mirziyoyev. Toshkent-O‘zbekiston, 2017. - 56 b.
2. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни. М. 2001., 1225 с.
3. Архипов И.А. Антигельминтики: фармакология и применение. М. 2009., 405 с.
4. Симонов А. В. Бензимидазол // Химическая энциклопедия: в 5 т. / Кнунянц И. Л. (гл. ред.). М.: Советская энциклопедия, 1988. Т. 1: А-Дарзана. С. 261
5. Л. Физер, М. Физер. Реагенты для органического синтеза. Москва, Мир, Том 4, 1971, стр. 38
6. А. Ф. Пожарский, В. А. Анисимова, Е. Б. Цупак Практические работы по химии гетероциклов. Изд-во Ростовского Университета, 1988, стр. 100-101
7. А. Ф. Пожарский, В. А. Анисимова, Е. Б. Цупак Практические работы по химии гетероциклов. Изд-во Ростовского Университета, 1988, стр. 103
8. Г.А. Душенко, И.Е. Михайлов, А.В. Казарникова, Е.Н. Пономарева. //Квантово-химическое моделирование структуры и стереохимической нежесткости альбендазола. Вестник южного научного центра Том 11, № 3, 2015, стр. 46–52
9. Л. А. Смирнова, А. А. Спасов, А. И. Ращенко, Е. А. Сучков, А. Ф. Рябуха, К.А.Кузнецов //Аналитические особенности количественного определения производных бензимидазола методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Волгоградский научно-медицинский журнал,2/2013 с.9-14
10. Plumb’s Veterinary Drug Handbook, Fifth Edition, 2005. 1456 p.
11. Mark G. Papich, Saunders Handbook of Veterinary Drugs (Fourth Edition), 2016. 928p.

12. С.С.Халиков, М.С.Халиков, Э.С.Метелева, С.А.Гуськов, В.И.Евсеев, А.В.Душкин, В.С.Буранбаев, Р.Г.Фазлаев, В.З.Галимова, А.М.Галиулина. Механохимическая модификация свойств антигельминтных препаратов. Химия в интересах устойчивого развития 19 (2011) 699-703.
13. Халиков С.С., Архипов И.А., Варламова А.И., Халиков М.С., Чистяченко Ю.С., Душкин.А.В. Экологически безопасные антигельминтные препараты в ряду бензимидазолов: синтез, свойства, применение // Юг России: экология, развитие. 2016. Т.11, N1. С.178-192.
14. R.S. Vardanyan, V.J. Hruby, in Synthesis of Essential Drugs, 2006, 634p.
15. О.С. Бычкова, А.В. Картелишев, В.Ф. Коколина, И.Н. Кузетченко. Современные принципы диагностики и лечения папилломавирусной инфекции аногенитальной области у детей и подростков. Педиатрия/2011/Том 90/№ 3, с. 55-61
16. Cheng, Etaire. Proton Pump Inhibitors for Eosinophilic Esophagitis// Current Opinion in Gastroenterology: journal. Lippincott Williams & Wilkins, 2013. - 21 July (vol. 29, no. 4). P. 416-420.
17. Балтина Л.А, Флехтер О.Б, Путиева Ж. М. Р. М. Кандратенко , Л. В . Краснова, Толстикова Г.А Гидролиз β -глицирризиновой кислоты.//Хим-фарм жур -1996
18. С. Сабита, Х. Сайто, К. Такахаси, Н. Нагата, К. Хирабаяси, К. Мацумото, М. Ямамото // Заявка 62-129234 Япония (1987) РЖХ. - 1988. 230124П.
19. Толстикова Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. Глицирризиновая кислота // Биоорганическая химия. - Москва, 1997. - Т.23. - № 9. - С. 691-709
20. Минеев В.Г., Практикум по агрохимии. М.: МГУ, 1990. с. 41-45
21. Толстикова Г.А., Балтина Л.А., Гранкина В.П., Кандратенко Р.М., Толстикова Т.Г. Солодка биоразнообразии, химия, применение в медицине / - Новосибирск: Академическое издательство «Гео», 2007. - 311 с.
22. Ирисметов М.П., Джиембаев Б.Ж., Арыстанова Т.А., Барамысова Г.Т. Химия и применение природной глицирризиновой кислоты и ее производных. – Алматы. “Тылым”. 2002. – 350 с.

23. Халипов Л.Х., Балтина Л.А., Стрихин А.В. и др Спектры ЯМР 13С-биологически активных соединений. Стереохимия тритерпенового гликозида глицирризиновой кислоты и её производных. /Хим.прир.соед. 1989, №4, С. 500-505.
24. Ю.А.Овчинников Биоорганическая химия. Москва. Просвещение 1987. С 460-485
25. Миносян Б.А., Ивашев М.Н., Сергиенко А.В. Фармакодинамика альбендазола //Современные наукоемкие технологии №10, 2014. с. 77-78
26. Bekers O., Uijtendaal E. V., Beijnen J. H., Bult A. and Underberg W.J.M., Cyclodextrins in the pharmaceutical field. Drug Development and Industrial Pharmacy, 7, p. 1503-1549 (1991).
27. Joudieh S, Bon P, Martel B, Skiba M, Lahiani-Skiba M. Cyclodextrin polymers as efficient solubilizers of albendazole: complexation and physico-chemical characterization. J Nanosci Nanotechnol 2009; 9: p. 132-140.
28. Pradines B, Gallard JF, Iorga BI, Gueutin C, Loiseau PM, Ponchel G et al. Investigation of the complexation of albendazole with cyclodextrins for the design of new antiparasitic formulations. Carbohydr Res 2014; 398, p. 50-55
29. Халиков С.С., Архипов И.А., Варламова А.И., Халиков М.С., Чистяченко Ю.С., Душкин А.В. Экологически безопасные антигельминтные препараты в ряду бензимидазолов: синтез, свойства, применение // Юг России: экология, развитие. 2016. Т.11, N1. С.178-192.
30. Bassani, V. L., Krieger, D., Duchene, D. and Wouessidjewe, D., Enhanced water-solubility of albendazole by hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complexation. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 25, p. 149-152 (1996).
31. Castillo, J. A., Palomo-Canales, J., Garcia, J. J., Lastres, J. L., Bolas, F. and Torrado, J. J., Preparation and characterization of albendazole beta-cyclodextrin complexes. Drug Development and Industrial Pharmacy, 25, p. 1241-1248 (1999).

32. Pacheco PA, Rodrigues LNC, Ferreira JFS, Gomes ACP, Veríssimo CJ, Louvandini H, Costa RLD, Katiki LM. Parasitol Res. Inclusion complex and nanoclusters of cyclodextrin to increase the solubility and efficacy of albendazole 2018 Mar;117(3): p. 705-712.
33. Evrard, B., Chiap, P., DeTullio, P., Ghalmi, F., Van Hees, T., Crommen, J., Losson, B. and Delattre, L., Oral bioavailability in sheep of albendazole from a suspension and from a solution containing hydroxypropyl-beta-cyclodextrin. *Journal of Controlled Release*, 85, p. 45-50 (2002).
34. Garcia, J. J., Bolas, F. and Torrado, J. J., Bioavailability and efficacy characteristics of two different oral liquid formulations of albendazole. *International Journal of Pharmaceutics*, 250, p. 351-358 (2003).
35. Adriano Casulli, Maria Angeles Gomez Morales, Bruno Gallinella, Luciana Turchetto and Edoardo Pozio “2-Hydroxypropyl-b-cyclodextrin improves the effectiveness of albendazole against encapsulated larvae of *Trichinella spiralis* in a murine model” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2006) 58, p. 886–890
36. Anjana M. N., Jipnomon Joseph and Sreeja C. Nair “Solubility and bioavailability enhancement of albendazole by complexing with hydroxy propyl β cyclodextrin” *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2015, 7(4): p. 1131-1141
37. Palomares-Alonso F, Gonzalez CR, Bernad-Bernad MJ, Montiel MD, Hernandez GP, Gonzalez-Hernandez I et al. Two novel ternary albendazole-cyclodextrin-polymer systems: dissolution, bioavailability and efficacy against *Taenia crassiceps* cysts. *Acta Trop* 2010; 113: p. 56-60.
38. Stella, V. J. and Rajewski, R. A., Cyclodextrins: Their future in drug formulation and delivery. *Pharmaceutical Research*, 14, p. 556-567 (1997).
39. Орипов А.О., Исаев Ж.М., Улашев И.А., Халиков С.С. “Препараты против гельминтов овец в виде твердых дисперсий” *Успехи современного естествознания* № 3, 2019 с. 169-175

40. Garcia A, Leonardi D, Salazar MO, Lamas MC (2014) //Modified β -Cyclodextrin Inclusion Complex to Improve the Physicochemical Properties of Albendazole. Complete In Vitro Evaluation and Characterization.// PLoS ONE 9(2): e88234. doi:10.1371/journal.pone.0088234
41. Krishna Pillai, Javed Akhter and David Lawson Morris. Super Aqueous Solubility of Albendazole in β -Cyclodextrin for Parenteral Application in Cancer therapy //Journal of Cancer 2017; 8(6): 913-923.
42. C. Moriwaki, G. L. Costa, C. N. Ferracini, F. F. de Moraes, G. M. Zanin, E. A. G. Pineda and G. Matioli, Enhancement of solubility of albendazole by complexation with β -cyclodextrin// Brazilian Journal of Chemical Engineering Vol. 25, No. 02, p. 255 – 267.
43. Варламова А.И., Долгошев В.А., Садов К.М., Белова Е.Е., Гламаздин И.И., Халиков С.С., Чистяченко Ю.С., Душкин А.В., Дурдусов С.Д., Архипов И.А. Эффективность супрамолекулярных комплексов антигельминтиков при желудочно-кишечных стронгилятозах овец в производственных условиях. Российский паразитологический журнал. 2015;(1): p. 71-74
44. Dario Leonardi, Maria C.Lamas, Alejandro C.Olivieri. Multiresponse optimization of the properties of albendazole–chitosan microparticles. //Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. Volume 48, Issue 3, 4 November 2008, p. 802-807
45. Noemi Csaba, Magnus Köping, Höggård Maria Jose Alonso. Ionically crosslinked chitosan tripolyphosphate nanoparticles for oligonucleotide and plasmid DNA delivery. International Journal of Pharmaceutics Volume 382, Issues 1–2, 1 December 2009, p. 205-214
46. Abulaihaiti M, Wu X-W, Qiao L, Lv H-L, Zhang H-W, Aduwayi N, et al. (2015) Efficacy of Albendazole-Chitosan Microsphere-based Treatment for Alveolar Echinococcosis in Mice. PLoS Negl Trop Dis 9(9): e0003950. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003950>

47. Sp Simi, Raman Saraswathi, Sankar Chelladurai, P. N. Krishnan// Formulation and evaluation of Albendazole microcapsules for colon delivery using chitosan. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 3(5): p. 374-378
48. Bong-Seok Kang, Sang-Eun Lee, Choon Lian Ng, Jin-Ki Kim, and Jeong-Sook Park, Exploring the Preparation of Albendazole-Loaded Chitosan-Tripolyphosphate Nanoparticles. *Materials* 2015, 8, p. 486-498
49. Марченко В.А., Халиков С.С., Ефремова Е.А., Василенко Ю.А., Халиков М.С. Эффективность твердых дисперсий ивермектина и альбендазола при кишечных гельминтозах овец в республике алтай. *Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет)*. 2019;(3): p.82-90
50. Kalai Selvan, Guru Mohanta, Prabal Kumar Manna, R Manavalan. Optimization of drug-polymer mixing ratio in albendazole-polyvinylpyrrolidone solid dispersion by moisture absorption studies. *Acta Pharmaceutica Scientia* 48(3): p. 141-151
51. Kalai Selvan, Guru Mohanta, Prabal Kumar Manna, R Manavalan. Inhibition of albendazole crystallization in poly (vinylpyrrolidone) solid molecular dispersions. // *Pharmazie* 61(7): p. 618-24
52. Torabi, N., Dobakhti, F. & Haniloo, A. Albendazole and Praziquantel Chitosan Nanoparticles: Preparation, Characterization, and In Vitro Release Study. *Iran J Sci Technol Trans Sci* 42, p. 1269–1275 (2018).
53. Mohammad H. Darvishi Alireza Nomani, Mohsen Amini, Mohammad A. Shokrgozar Rassoul Dinarvand. Novel biotinylated chitosan-graft polyethyleneimine copolymer as a targeted non-viral vector for anti-EGF receptor siRNA delivery in cancer cells. *International Journal of Pharmaceutics* Volume 456, Issue 2, 18 November 2013, p. 408-416
54. Sp Simi, Raman Saraswathi, Sankar Chelladurai, P. N. Krishnan// Formulation and evaluation of Albendazole microcapsules for colon delivery using chitosan. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 3(5): p. 374-378

55. Варламова А. И., Архипов И. А., Халиков С. С., Садов К. М. Эффективность фенбендазола на основе наноразмерной супрамолекулярной системы доставки с поливинилпирролидоном и диоктилсульфосукцинатом натрия при гельминтозах // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. № 1. С. 56–63.
56. Emilia Dvoroznakova, Gabriela Hrcikova, Zora Boroskova, Samuel Velebny, Pavol Dubinsky Effect of treatment with free and liposomized albendazole on selected immunological parameters and cyst growth in mice infected with *Echinococcus multilocularis*. *Parasitology International*. Volume 53, Issue 4, December 2004, p. 315-325
57. Панова О. А., Хрусталева А. В., Архипов И. А., Халиков С. С. Опыт воздействия супрамолекулярного альбендазола на соматических личинок *Toxocara canis* у лабораторных мышей // Российский паразитологический журнал. 2020. Т. 14. № 1. С. 95–104.
58. Omotoso GO, Enaibe BU, Oyewopo AO, Onanuga IO. Liver enzymes derangement and the influence of diet in animals given oral albendazole. // *Nigerian Medical Journal: Journal of the Nigeria Medical Association*, 01 Sep 2013, 54(5): p. 310-312
59. Y Li, J-P Tang, D-R Chen, C-Y Fu, P Wang, Z Li, W Wei, H Li, W-Q Dong. The use of albendazole and diammonium glycyrrhizinate in the treatment of eosinophilic meningitis in mice infected with *Angiostrongylus cantonensis*// *J Helminthol* 2013 Mar; 87(1): p. 1-11.
60. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А. Исследование сорбции альбендазола гелями на основе пектовой кислоты // *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн.* 2018. № 12. С. 54-57
61. H. Jung, L. Medinat, L. Garcia, I. Fuentes and R. Moreno-Esparza. // *Absorption Studies of Albendazole and Some Physicochemical Properties of the Drug and Its Metabolite Albendazole Sulphoxide. J. Pharm. Pharmacol.* 1998,50: p. 43-48

- 62.** Т. О. Хубаева, И. В. Хубаева //Синтез, свойства и антиоксидантная активность производных бензимидазола с фрагментом пространственно-затрудненного фенола. Вестник вгу, серия: Химия. Биология. Фармация, 2014, № 3 с.42-47
- 63.** Аничкин В.В., Мартынюк В.В. “Метод перицистэктомии с антипаразитарной обработкой печеночной ткани смесью глицерина и 1-2% раствора альбендазола в димексиде у пациентов с эхинококкозом печени” ВЕСТНИК ВГМУ, 2014, том 13, №2 с.96-101
- 64.** Meena AK, Sharma K, Kandaswamy M, Rajagopal S, Mullangi R. Formulation development of an albendazole self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) with enhanced systemic exposure. Acta Pharm 2012; 62: p. 563-580.
- 65.** Pourgholami MH, Woon L, Almajd R, Akhter J, Bowery P, Morris DL. In vitro and in vivo suppression of growth of hepatocellular carcinoma cells by albendazole. Cancer Lett 2001; 165: p. 43-49.
- 66.** Vercruysse J, Behnke JM, Albonico M, Ame SM, Angebault C, Bethony JM et al. Assessment of the anthelmintic efficacy of albendazole in school children in seven countries where soil-transmitted helminths are endemic. PLoS Negl Trop Dis 2011; 5: 948 p.
- 67.** Jagota SC. Albendazole, a broad-spectrum anthelmintic, in the treatment of intestinal nematode and cestode infection: a multicenter study in 480 patients. Clin Ther 1986; 8: p. 226-231.
- 68.** Horton J. Albendazole: a review of anthelmintic efficacy and safety in humans. Parasitology 2000; 121 Suppl: p. 113-132.
- 69.** X. Fargetton, P. Galtier & P. Delatour. Sulfoxidation of albendazole by a cytochrome P450-independent monooxygenase from rat liver microsomes. Veterinary Research Communications volume 10, p. 317-324(1986)

70. Alanazi FK, El-Badry M, Ahmed MO, Alsarra IA. Improvement of albendazole dissolution by preparing microparticles using spray-drying technique. *Sci. Pharm.* 2007. 75(2), p. 63-79
71. Torrado S, Torrado S, Torrado JJ, Cadórniga R. Preparation, dissolution and characterization of albendazole solid dispersions. *Int J Pharm.* 1996. 140, p. 247-250
72. Martinez-Marcos L, Lamprou DA, McBurney RT, Halbert GW. A novel hot-melt extrusion formulation of albendazole for increasing dissolution properties. *Int. J Pharm.* 2016. 499(1-2): p. 175-185.
73. С. С. Халиков, Б. В. Локшин, М. М. Ильин. “Получение и свойства твердых дисперсий субстанций медамина и альбендазола с водорастворимыми полимерами” *Химико-фармацевтический журнал* 54(8): с. 23-28
74. Халиков С.С., Чистяченко Ю.С., Душкин А.В., Метелева Е.С., Поляков Н.Э., Архипов И.А., Варламова А.И., Гламаздин И.И., Данилевская Н.В. Создание антигельминтных препаратов повышенной эффективности на основе межмолекулярных комплексов действующих веществ с водорастворимыми полимерами, в том числе с полисахаридами” *Химия в интересах устойчивого развития* // 2015. Т. 23. № 5. С. 567-577
75. Варламова А.И., Долгошев В.А., Садов К.М., Белова Е.Е., Гламаздин И.И., Халиков С.С., Чистяченко Ю.С., Душкин А.В., Дурдусов С.Д., Архипов И.А. Эффективность супрамолекулярных комплексов антигельминтиков при желудочно-кишечных стронгилятозах овец в производственных условиях. *Российский паразитологический журнал.* 2015;(1): с. 71-74.
76. Лагерева Е.В., Абрамов В.Е., Мусаев М.Б., Халиков С.С. “Эффективность супрамолекулярного комплекса на основе альбендазола и

триклабендазола при фасциолёзе и нематодозах пищеварительного тракта овец.” Российский паразитологический журнал, том 13, №2, с. 82-88

- 77.** Гламаздин И.И., Архипов И.А., Одоевская И.М., Хилюта Н.В., Халиков С.С., Чистяченко Ю.С., Душкин А.В. “Антигельминтная эффективность лекарственных форм альбендазола, полученных по механохимической технологии и использованием адресной доставки drug delivery system на лабораторной модели”. Российский паразитологический журнал. 2013;(3): с. 92-95
- 78.** Khalikov M.S. //(Mechanochemical modification of properties of antihelminthic preparations. Chemistry for sustainable development, 2011, N19, p.653- 657.
- 79.** Varlamova A.I., Arkhipov I.A., Odоеvskaya I.M., Khalikov S.S. //The efficacy of supramolecular complexes of anthelmintics against *Trichinella spiralis*. In book: 7th Conference of the Scandinavian-Baltic Society for Parasitology Book of Abstracts. 2017; p. 83
- 80.** Лебедева М.Н., Коваленко Ф.П., Джабарова В.И. //Экспериментальное обоснование пригодности медапека в качестве препарата выбора для лечения эхинококкозов. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2004, N1, С. 40-44
- 81.** Pourgholami MH, Woon L, Almajd R, Akhter J, Bowery P, Morris DL. //In vitro and in vivo suppression of growth of hepatocellular carcinoma cells by albendazole. Cancer Lett 2001; 165: p. 43-49
- 82.** Pourgholami MH, Yan Cai Z, Lu Y, Wang L, Morris DL. //Albendazole: a potent inhibitor of vascular endothelial growth factor and malignant ascites formation in OVCAR-3 tumor-bearing nude mice. Clin Cancer Res 2006; 12: p. 1928-1935

83. Pourgholami MH, Wangoo KT, Morris DL. //Albendazole-cyclodextrin complex: enhanced cytotoxicity in ovarian cancer cells. Anticancer Res 2008; 28: p. 2775-2779
84. Chu SW, Badar S, Morris DL, Pourgholami MH. //Potent inhibition of tubulin polymerisation and proliferation of paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells by albendazole. Anticancer Res. 2009 Oct; 29(10): p. 3791-3796
85. Walter, Thomas J. //Process for the preparation of 2-benzimidazole carbamates. 1979
86. Rane RA, Naithani S, Natiker RD, Verma S. //A Process for Preparation of Albendazole. 2013 p. 43

Интернет сайтлари:

87. <http://library.ziyonet.uz>
88. <https://www.uzpharm-control.uz>
89. <https://www.elsevier.com>
90. <http://www.chem.msu.ru>
91. <https://www.researchgate.net>
92. <https://www.elibrary.ru>
93. <https://istina.msu.ru>
94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>