

**ФАРГОНА ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ
PhD.03/30.12.2019.К.05.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ГУЛИСТОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

УМИРОВ НУРИЛЛО САЙДУЛЛАЕВИЧ

**ГЛИЦИРРИЗИН КИСЛОТАСИ ВА УНИ ТУЗЛАРИНИНГ
АЛЬБЕНДАЗОЛ БИЛАН СУВДА ЭРУВЧАН СУПРАМОЛЕКУЛЯР
КОМПЛЕКСЛАРИ ВА УЛАРИНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Фаргона – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати муандарихаси
Оглавления автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctorof philosophy (PhD)

Умиров Нурилло Сайдуллаевич:

Глицирризин кислотаси ва уни тузларининг альбендазол билан сувда эрувчан супрамолекуляр комплекслари ва уларнинг биологик фаоллиги 3

Умиров Нурилло Сайдуллаевич:

Водорастворимые супрамолекулярные комплексы глицирризиновой кислоты и ее солей с альбендазолом и их биологическая активность.....21

Umirov Nurillo Saydullayevich:

Water-soluble supramolecular complexes of glycyrrhizic acid and its salts with albendazole and their biological activity.....39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works43

**ФАРҒОНА ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ
PhD.03/30.12.2019.К.05.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ГУЛИСТОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

УМИРОВ НУРИЛЛО САЙДУЛЛАЕВИЧ

**ГЛИЦИРРИЗИН КИСЛОТАСИ ВА УНИ ТУЗЛАРИНИНГ
АЛЬБЕНДАЗОЛ БИЛАН СУВДА ЭРУВЧАН СУПРАМОЛЕКУЛЯР
КОМИЛЕКСЛАРИ ВА УЛАРНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

**КИМЁ ФАҶЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Фарғона – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузурдаги Олий аттестация комиссиясида В2021.1.PhD/К383 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация иши Гулистон давлат университетиди бажарилган

Диссертация автореферати уч тилда (узбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.fdu.uz) ҳамда «Ziyouet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyouet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: **Матчанов Алимжон Давлатбоевич**
кимё фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Аринова Салимаҳон**
кимё фанлари доктори, профессор

Жалолов Иқболжон Жамолович
кимё фанлари номзоди

Ўтақчи ташкилот: **Ўзбекистон Миллий университети**

Диссертация ҳимояси Фаргона давлат университети ҳузурдаги PhD.03/30.12.2019 К.05.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «06» 07 соат 11:00 даги мажлисида бўлиб утади (Манзил: 150100, Фаргона ш. Мураббийлар кўчаси, 19. Тел.: (99873) 244 44 02, факс (99873) 244-44-93).

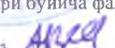
Диссертация билан Фаргона давлат университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (170 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 150100, Фаргона ш. Мураббийлар кўчаси, 19. Тел.: (99873) 244 44 02, факс (99873) 244-44-93).

Диссертация автореферати 2022 йил «24» 06 кунни тарқатилди.

(2022 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).


В.У. Хужаев
Илмий даража берувчи
илмий кенгаш раиси, к.ф.д., профессор


М.Ё. Имомова
Илмий даража берувчи илмий
кенгаш илмий котиби,
кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)


Ш.В. Абдуллаев
Илмий даража берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, к.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда хозирги кунда биоорганик кимё ва биотехнология фанларининг ривожланиши натижасида ўсимликларнинг кимёвий таркибини тадқиқ қилиш, улардан индивидуал моддаларни ажратиб олиш, кимёвий модификация қилиш, кимёвий тузилиши ва биологик фаоллигини аниқлаш ҳамда уларни амалиётга тадбиқ этиш бўйича кўплаб тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Табиий бирикмалар ва улар асосида олинган моддалар ўзига хос универсал биологик фаолликка эга бўлиб, шундай ўсимликлардан бири “ширинмия” (*Glycyrrhiza glabra*) ва ундан ажратиб олинган глицирризин кислотаси ҳамда унинг тузлари ҳисобланади. Бундай моддаларни функционал гуруҳлари бўйича модификация қилиш асосида юкори биологик фаолликни намоён қилувчи моддалар олиш, шунингдек сувда эримайдиган дори воситаларини сувда эрувчан ҳолатга ўтказиш, уларнинг биологик фаолликларига нисбатан “синергетик” хусусиятини ошириш ва захарлилик даражасини камайтириш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳонда бугунги кунда кўплаб илмий-тадқиқот институтлари ва марказларида ветеринария соҳасида ишлатиладиган ва антигельминт хусусиятга эга бўлган моддаларни ажратиб олиш ва модификация қилишга, уларни ўсимликлардан ажратиб олинган биологик фаол бўлган моддалар асосида модификация қилиш бўйича илмий изланишлар олиб болрилмоқда. Бу борада жумладан, ўсимликлар таркибидаги табиий биологик фаол тритерпеноидлар ва уларнинг модификацияланган бирикмалари синтетик моддаларга нисбатан организмга ноҳўя таъсирининг камлиги сабабли бундай бирикмаларнинг табиий манбааларини топиш, улардан биологик фаол бирикмаларни ажратиб олиш, уларни модификациялаш, биологик фаолликларини тадқиқ қилиш ва улар асосида янги самарали дори препаратларини яратишга алоҳида эътибор қаратилмоқда.

Республикамызда маҳаллий хом-ашёлар асосида янги, самарали, импорт ўрнини босувчи доривор препаратлар ишлаб чиқишга ва ветеринария тармоғини сифатли дори-дармонлар билан таъминлашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4-йўналишида «Фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш»¹ юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган. Ветеринария соҳасида антигельминт дори воситаси сифатида кенг қўлланилиб келинаётган альбендазолнинг захарлилик хусусиятларини камайтириш ҳамда сувда эрувчан ҳолатларга ўтказиш муҳим аҳамият касб этади.

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси туғрисида»ги фармони

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 иқтисодийёти тармоқларининг талаб юкори 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.

Тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V. «Тиббийёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг кўпгина ривожланган мамлакатларида ширинмия (*Glycyrriza glabra*) ўсимлиги илдизи экстрактдан ГК, унинг тузларини олиш ҳамда уларни модификация қилиш, турли хил ҳосилаларини синтез қилиш ва олинган бирикмаларнинг физик-кимёвий хоссалари, биологик фаолликларини ўрганиш бўйича кўплаб илмий тадқиқотлар олиб борилган. Хусусан, хорижлик олимлар Hongyuan Yan, A.L. Rozza, R. Akehurst, M. Levin, A.G. Lee, Jin-Hee Hong, Minglei Tian, E. Kaltenthaler ва бошқалар томонидан ГК ва унинг учаммоний, монокалий, ди ва тринатрийли тузлари асосида комплекслар олиш, уларнинг кимёвий тузилишини, биологик фаолликларини, жумладан, антибактериал ва антиоксидант, яллиғланишга қарши фаолликларини ўрганиш бўйича қатор илмий изланишлар олиб борилган. Рус олимларидан Г.А. Толстикова, Л.А. Балтина, Т.Г. Толстикова, О.М. Ипатова, С.Б. Денисова ва В.И. Литвиненколар томонидан ГКни ширинмия ўсимлиги илдизидан ажратиб олиш, унинг кимёвий тузилишини аниқлаш ишлари бўйича тадқиқотлар олиб борилган. Шунингдек, Н.И. Петренко ва Г.А. Толстикова глицирризин кислотасини турли хил аминокарбон кислоталари билан амидларини синтез қилиб, олинган комплекслар яллиғланишга ва ошқозон ярасига қарши фаоллик намойиш этишини аниқлашган.

Республикада ҳам бу соҳа бўйича бир қатор етук олимларимиз илмий-тадқиқот ишларини олиб боришмоқда. Жумладан, профессорлар Д.Н. Далимов, А.А. Ахунов, А.Д. Матчанов, М.Б. Гафуров, Ҳ.Ҳ. Кушиев, Ҳ.А. Юлдашев, Т.А. Джураев, Ю.Т. Исаев, Р.С. Эсановлар томонидан ГК ва унинг тузларининг турли хил ҳосилалари синтез қилинган ва улардан кўпчилиги тиббийёт, фармацевтика ва қишлоқ ҳўжалигининг турли йўналишларига тадбиқ этилган.

Таъкидлаш жоизки, шу кунгача Республикада микёсида глицирризин кислотаси ва унинг тузларининг антигельминт хусусиятга эга бўлган альбендазол билан супрамолекуляр комплексларини олиш, уларнинг физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш, биологик фаолликларини тадқиқ қилиш бўйича илмий тадқиқот ишлари олиб борилмаган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Гулистон давлат университетининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №АМЗ-2019-41 «Шўрланган тупроқларда илдиз тизимининг махсулдорлиги ва ҳосилдорлигини ошириш учун ширинмия ўстириш технологиясини ишлаб чиқиш» мавзусидаги амалий лойиха доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади Глицирризин кислотаси ва унинг тузлари билан бензимидазол каторига мансуб альбендазолнинг сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларини олиш, уларнинг физик-кимёвий хусусиятлари ва специфик биологик фаолликларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ширинмия илдизи таркибидан глицирризин кислотасини ажратиб олиш, тозалаш, унинг тузларини синтез қилиш ва хусусиятларини адабиётдаги маълумотлар билан таққослаш;

глицирризин кислотаси ва унинг тузлари билан альбендазолнинг турли хил моляр нисбатлардаги сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларини олиш;

янги супрамолекуляр комплекс бирикмаларнинг физик-кимёвий, спектрал характеристикаларини ўрганиш асосида уларнинг кимёвий тузилишларини таҳлил қилиш;

олинган супрамолекуляр комплекс бирикмаларнинг сувли эритмаларида мувофиқлаштирувчи кучлар табиатини реологик хусусиятлари орқали ўрганиш;

сувда эрувчан супрамолекуляр комплекс бирикмаларнинг специфик биологик фаоллигини ўрганиш асосида оптимал таркибни аниқлаш ва уни чорвачилик соҳасида қўллаш имкониятларини очиш;

олинган натижалар асосида кишлок хўжалигида қўлланиладиган антигельминт препаратлар ишлаб чиқиш учун асос яратиш ва Интеллектуал мулк агентлигига патент олиш учун талабнома расмийлаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида глицирризин кислотаси ва унинг тузлари, супрамолекуляр комплекслар ва уларнинг специфик антигельминт фаоллик олинган.

Тадқиқотнинг предметини ширинмия илдизи таркибидан биологик фаол моддаларни ажратиб олиш, тозалаш, супрамолекуляр комплексларни олиш, кимёвий тузилишини таҳлил қилиш, сифат ва миқдорий таҳлил, ҳамда уларнинг специфик биологик фаолликлари ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари: Диссертация ишини бажаришда кимёвий усуллардан экстракция, чўктириш, қайта кристаллаш, супрамолекуляр комплексларини олиш, замонавий физик кимёвий тадқиқот усуллари УБ, ИҚ, ЮҚХ, юкори самарали суюқлик хроматографияси (ЮССХ), рентген-фазафий таҳлил ва биологик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ширинмия (*Glycyrrhiza glabra*) ўсимлиги илдизидан ажратиб олинган глицирризин кислотаси ва уни тузлари билан альбендазолнинг бир неча хил моляр нисбатлардаги сувда эрувчан супрамолекуляр комплекслари олинган;

глицирризин кислотаси ва унинг тузлари билан бензимидазол қаторига мансуб бўлган альбендазолнинг супрамолекуляр комплекслари ҳосил бўлишида асосан молекулалараро водород боғлар ҳисобига мувофиқлашганлиги спектрал ва вискозиметрик усуллар асосида аниқланган;

олинган комплекс бирикмаларни ветеринария соҳасида антигельминт восита сифатида ишлатиладиган альбендазол препаратининг сувда эрувчан шаклга ўтказиш учун супрамолекуляр комплекс таркибига киритиш усули ишлаб чиқилган;

супрамолекуляр комплекслар таркибидан альбендазолни сифат ва миқдорий таҳлили учун ЮССХ усули ишлаб чиқилган;

олинган супрамолекуляр комплексларнинг специфик биологик фаолликларини аниқлаш орқали оптимал таркибли бирикма аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

глицирризин кислотаси ва унинг тузлари асосида сувда эрувчанлиги ёмон антигельминт дори препаратларини сувда эрувчан шаклга ўтказиш асосида уларнинг синергетик хусусиятларини кучайтириши, заҳарлилик даражасини камайтириш мумкинлиги амалда асосланган;

табiiй тритерпеноид сапонин глицирризин кислотаси ва унинг моноаммонийли, монокалийли тузларини альбендазол билан олинган супрамолекуляр комплекс бирикмаларини лаборатория шароитида ва ветеринария соҳасида ҳайвонларда қўлланилиш имкониятлари кенгайтиришга эришилган ва олинган супрамолекуляр комплекслар “Альвет 10%” (10% альбендазол) суспензия антигельминт препарати билан деярли бир хил даражада гельминтларга қарши фаоллик намоён қилиши аниқланган;

олинган сувда эрувчан супрамолекуляр комплекслар таркибидан альбендазолни сифат ва миқдор жиҳатдан таҳлил қилиш учун флуоресценцияли детекциялаш орқали ЮССХ усулини қўллаш имкониятлари очиб берилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий физик-кимёвий усуллари – ЮССХ, УБ, ИК, рентген-фазали спектроскопия усуллари қўлланилганлиги, олинган натижаларнинг Республика ва халқаро анжуманлардаги муҳокамаси, мутахассислар хулосаси, натижаларнинг қатор илмий-амалий конференциялардаги муҳокамаси, бир қатор хорижий ва Республика рецензияланган журналларида чоп этилиши билан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, илк бор табiiй тритерпен сапонинлари глицирризин кислотаси ва уни тузлари асосида сувда эрувчанлиги ёмон бўлган имидазол гуруҳига мансуб альбендазолнинг бир неча хил моляр нисбатлардаги сувда эрувчан супрамолекуляр комплекслари олинган. Уларнинг кимёвий тузилишлари спектрал усуллар асосида

тасдиқланган ва альбендазолни сифат ва миқдорий жиҳатдан аниқлашнинг юқори самарали суюқлик хроматографияси флуоресценцияли детекциялаш усули ишлаб чиқилганлиги ҳамда комплексларнинг сувли эритмаларида мувофиқлаштирувчи кучлари табиати реологик хусусиятларига асосланиб таҳлил қилинганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти республикамызда ветеринария соҳасида антигельминт препарат сифатида қўлланиладиган имидазол гуруҳига мансуб альбендазолнинг сувда эрувчан шакли олинганлиги ва унинг заҳарлилик хусусиятлари камайтирилганлиги, ҳамда шу билан бирга синергетик хусусияти оширилиши ҳисобига унинг таъсир этиш дозаси камайтирилганлиги ва самарадорлигининг оширилганлиги, ветеринария соҳасида антигельминт восита сифатида синондан ўтказилганлиги, ҳамда ушбу турдаги препаратларга бўлган эҳтиёжни маълум даражада қондириш имкониятларини очиб беришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Глицирризин кислотаси ва унинг тузларининг альбендазол билан сувда эрувчан супрамолекуляр комплекслари, уларнинг биологик фаоллиги бўйича олинган илмий натижалар асосида:

ширинмия (*Glycyrrhiza glabra*) ўсимлиги илдизидан ажратиб олинган глицирризин кислотаси ва унинг тузлари асосида олинган сувда эрувчан супрамолекуляр комплекслари Сирдарё вилояти Боёвут тумани “Файзли Баракали” МЧЖ чорва фермер хўжалигида гельминтлар билан зарарланган чорва молларига қўлланилган (Ўзбекистон Республикаси Ветеринария ва чорвачиликни ривожлантириш давлат қўмитасининг 2021 йил 14 декабрдаги 02/23-2263-сон маълумотномаси). Натижада, антигельминт препарат ва супрамолекуляр комплекслар берилганидан 3-4 кундан кейин супрамолекуляр комплекслар берилган чорва молларини тўлиқ соғайиш имконини берган;

альбендазолнинг сувда эрувчан супрамолекуляр комплекслари Сирдарё вилояти Боёвут тумани “Ахрор Нуриддинов” ва “Эргаш Абдурашулов” чорва фермер хўжаликларида амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Ветеринария ва чорвачиликни ривожлантириш давлат қўмитасининг 2021 йил 14 декабрдаги 02/23-2263-сон маълумотномаси). Натижада, альбендазолнинг сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларини чорва ҳайвонларига кенг миқёсида қўлланилганда иктисодий самара бериш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳожамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертация ишининг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси Республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этирилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 100 бетни ташкил этади

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

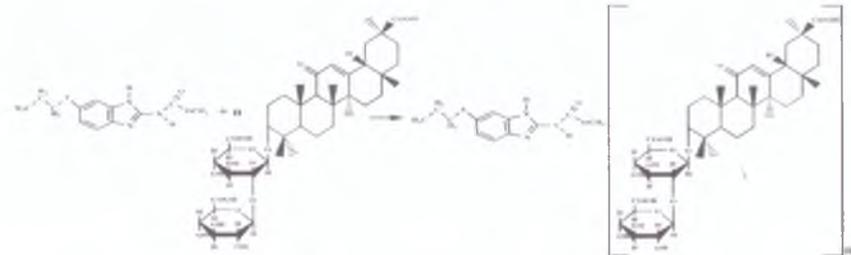
Диссертация ишининг кириш қисмида диссертация мавзуси долзарблиги ва муҳимлиги, мақсад ҳамда вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети ифодаланган, Ўзбекистон Республикаси фан ҳамда технологияларни ривожлантириш йўналишига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Бензимидазол, глицирризин кислотаси ва уларнинг ҳосилалари**» деб номланган биринчи боби адабиётлар таҳлилига бағишланган бўлиб, унда бензимидазол ва унинг ҳосилалари, уларнинг олиниши, физик-кимёвий хоссалари, антигельминт хоссага эга бўлган альбендазол ва унинг комплекслари, биологик хоссалари келтирилган. Шунингдек глицирризин кислотаси ҳамда унинг тузлари олиниши, хоссалари ва уларнинг комплексларининг биологик хоссалари ҳамда антигельминт препаратлар тўғрисидаги адабиётлардаги маълумотлар таҳлиллари келтирилган.

Диссертациянинг «**Глицирризин кислотаси ва унинг моноаммонийли, монокалийли тузларининг альбендазол билан супрамолекуляр комплексларини олиш ва кимёвий хоссаларини ўрганиш услублари**» деб номланган иккинчи бобида фойдаланилган асбоб ускуналар, олинган бирикмалар таркибини кимёвий идентификация қилишда спектрофотометрик, инфрақизил, УБ спектроскопия услубларидан фойдаланиш ва суюқлик хроматографияси усуллари, супрамолекуляр комплексларни олиш ва идентификациялаш билан боғлиқ тадқиқот босқичларида ишлатилган асбоб ускуна, реактивлар, усуллар келтирилган.

Диссертациянинг учинчи бобида ширинмия илдизи таркибидан глицирризин кислотасини ажратиб олиш ва унинг тузларини синтез қилиш, глицирризин кислотаси ва уни тузларининг альбендазол билан сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларини олиш ва уларнинг физик-кимёвий таҳлили, сифат ва миқдорий таҳлили, шунингдек, олинган супрамолекуляр комплексларнинг реологик хоссаларини ўрганиш натижалари келтирилган.

Глицирризин кислотаси ва унинг моноаммоний, монокалийли тузларининг альбендазол билан турли хил моляр нисбатлардаги супрамолекуляр комплекслари олинди. Унум 88-96% ни ташкил қилади. Реакция қуйидаги схема бўйича боради.



Бу ерда $n = 2, 4, 9, 15, 20$. $R = NH_4, K$

I-жадвал

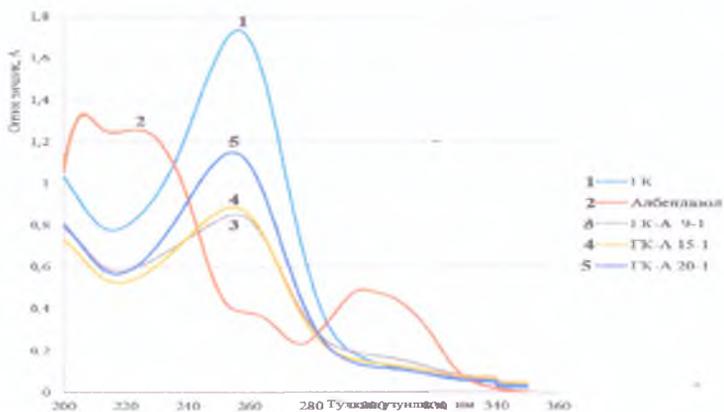
Бошланғич моддалар ва олинган супрамолекуляр комплексларнинг баъзи физик-кимёвий константалари

№	Комплекс номи	Комплекслар нисбати	Суюқланиш ҳарорати (парчаланиш билан)	Эрувчанлиги (сувда 25°C)
1	АБЗ	-	208-210	-
2	ГК	-	218-221	-
3	ГКМАТ	-	216-220	+
4	ГКМКТ	-	221-224	+
5	ГК:АБЗ	2:1	192-194	+
6	ГК:АБЗ	4:1	193-195	+
7	ГК:АБЗ	9:1	189-193	+
8	ГК:АБЗ	15:1	200-203	+
9	ГК:АБЗ	20:1	200-202	+
10	ГКМАТ:АБЗ	2:1	189-192	+
11	ГКМАТ:АБЗ	4:1	178-180	+
12	ГКМАТ:АБЗ	9:1	190-193	+
13	ГКМАТ:АБЗ	15:1	203-205	+
14	ГКМАТ:АБЗ	20:1	202-204	+
15	ГКМКТ:АБЗ	9:1	215-218	+
16	ГКМКТ:АБЗ	15:1	215-220	+
17	ГКМКТ:АБЗ	20:1	223-226	+

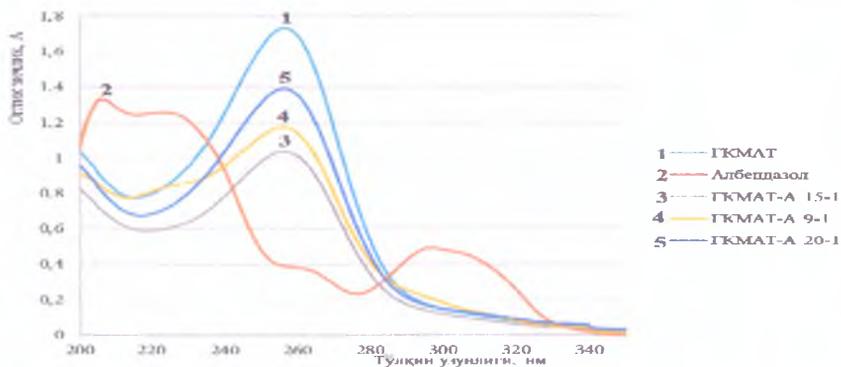
I-жадвалдан кўринадики, супрамолекуляр комплекслар олиш учун ишлатилган бошланғич моддалар ва олинган комплексларнинг суюқланиш ҳарорати, эрувчанликларини бир-бирдан фарк қилиши супрамолекуляр комплекслар ҳосил бўлганлиги тўғрисида бирламчи хулоса чиқаришга имкон беради.

Олинган супрамолекуляр комплексларнинг кимёвий тузилишини аниқлаш мақсадида УБ- ва ИҚ-спектроскопия таҳлили амалга оширилди. ГК нинг УБ-спектрида 248 нм тўлқин узунлиги соҳасида ютилиш максимуми кузатишган, ушбу ютилиш максимуми ГК молекуласининг «С» ҳалқасида жойлашган карбонил гуруҳи билан конъюгирланган ҳолатда жойлашган қўшбоғ ўртасидаги $n \rightarrow \pi^*$ электрон ўтишлар ҳисобига ҳосил бўлади.

Альбендазолнинг УБ спектрида эса ютилиш максимумлари 264 ± 2 ва 298 ± 2 нм тўлқин узунлиги соҳасида кузатилади. Олинган супрамолекуляр комплекс бирикмаларнинг УБ спектридаги максимум ютилиш қиймати 258 нм дан 260 нм тўлқин узунлигида кузатилади ва ютилиш максимумлари альбендазолга нисбата «гипсохром», глицирризин кислотасига нисбатан эса қисман «батахром» силжиш кузатилиши супрамолекуляр комплекс ҳосил бўлишига яна битта исбот сифатида қараш имконини беради.



1-расм. ГК:АБЗ нинг 9:1, 15:1 ва 20:1 комплексларининг УБ спектри



2-расм. ГКМАТ:АБЗ нинг 9:1, 15:1 ва 20:1 комплексларининг УБ спектри

Шувингдек, олинган супрамолекуляр комплексларнинг бир хил изомоляр эритмаларнинг оптик зичликлари текширилганда Бошланғич моддаларнинг оптик зичликларидан фарқ қилиши аниқланди, олинган натижалар 2-жадвалда келтирилган.

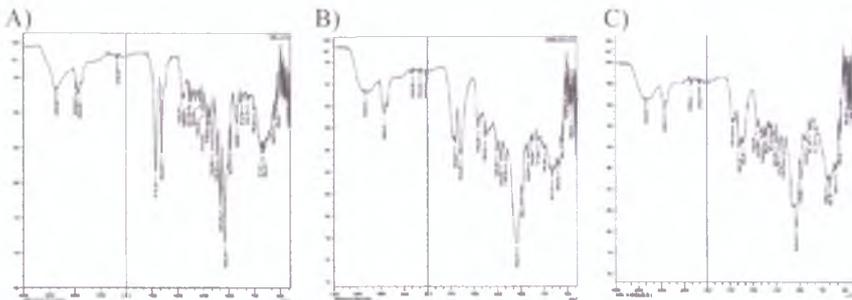
Бошланғич моддалар ва олинган супрамолекуляр комплексларнинг бир хил изомоляр эритмаларининг оптик зичликлари қийматлари

Комплексе номи	Комплекслар нисбати	Бир хил изомоляр эритмаларининг оптик зичлиги
АБЗ	-	1,35
ГК	-	1,75
ГКМАТ	-	1,77
ГК:АБЗ	9:1	0,83
ГК:АБЗ	15:1	0,9
ГК:АБЗ	20:1	1,56
ГКМАТ:АБЗ	9:1	1,05
ГКМАТ:АБЗ	15:1	1,18
ГКМАТ:АБЗ	20:1	1,39
ГКМКТ:АБЗ	9:1	1,1
ГКМКТ:АБЗ	15:1	1,10
ГКМКТ:АБЗ	20:1	1,35

Келтирилган жадвалдан кўриниб турибдики, оптик зичликларининг бир хил эмаслиги комплекс ҳосил бўлганлигидан далолат беради. Юқоридаги 1-ва 2-расмлардан кўриниб турибдики, комплекслар таркибида глицирризин кислотаси ва глицирризин кислотаси моноаммоний тузининг миқдори ортиб бориши билан оптик зичликларининг ортиб бориши кузатилади, бу ҳодисани комплекс таркибида ГК ва ГКМАТ миқдорининг ортиши билан у эритмада мицелляр структура ҳосил қилиши билан тушунтириш мумкин.

Олинган комплекс бирикмаларнинг кимёвий тузилишини аниқлаш мақсадида ИҚ-спектроскопия усули асосида спектрларнинг таҳлили амалга оширилди.

Бунда бошланғич маҳсулотлар (ГК ва АБЗ) ҳамда ГК:АБЗ 9:1 супрамолекуляр комплексининг ИҚ-спектрларини ўзаро солиштириш асосида таҳлил қилинди.



3-расм. А) ГКнинг спектри; В) ГК:АБЗ 9:1 комплекси ИҚ спектри; С) АБЗнинг ИҚ спектри.

Комплекс бирикмаларнинг ИҚ-спектрларида (3-жадвал) ГКнинг ИҚ спектрида ОН валент тебраниши 3404 см^{-1} да кузатирилган, ГК:АБЗ 9:1 да эса

3333 см^{-1} соҳаларда намоён бўлган. Ушбу силжишлар комплекс ҳосил бўлишида водород боғларнинг ҳосил бўлганлигидан далолат беради. Бундан ташқари глицирризин кислотаси молекуласидаги $\text{C}_{11}=\text{O}$ карбонилга тегишли тебраниш частотаси 1654 см^{-1} дан 1645 см^{-1} га силжиган. Ушбу силжиш ҳам водород боғларни ҳосил бўлишида карбонил гуруҳларни ҳиссаси юқори эканлигини кўрсатмоқда. Ҳаттоки метил, метилен гуруҳларга тегишли валент ва деформацион тебранишларнинг ўзгаришлари тегишли равишда глицирризин кислотаси ва комплекс (альбендазол:ГК 1:9)да 1122 см^{-1} дан 1166 см^{-1} га, 1168 см^{-1} дан 1213 см^{-1} га, 1192 см^{-1} дан 1255 см^{-1} га, 1213 см^{-1} дан ГК:АБЗ 15:1 комплексида 1327 см^{-1} га ўзгаришлари комплекс ҳосил бўлишида нафақат водород боғларининг ҳиссаси, балки молекуланинг кутбсиз қисмлари ўртасида ҳам таъсирлашувлар бўлиши мумкинлигини хулоса қилишга имкон беради.

3-жадвал

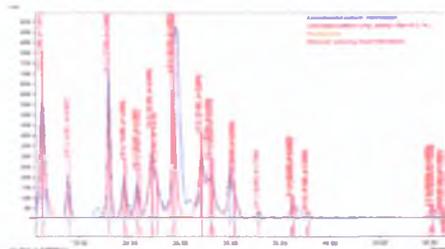
Олинган супрамолекуляр комплексларнинг ИК спектроскопияси асосий тебраниш частоталари

№	ИК спектр учун олинган моддалар	Комплекслар нисбати	Функционал гуруҳларга тегишли валент ва деформацион тебранишлар ($\nu, \text{см}^{-1}$)
1	ГК		$\nu(\text{OH})=3404, \nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=2937, \nu(\text{C}=\text{O})=1715, \nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1651, \nu(\text{COO}^-)=1588, \delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1456, \delta(\text{CH})=1387, 1213, \delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1167, \nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1041, \delta(=\text{CH})=975$
2	АБЗ		$\nu_{\text{max}}(\text{C}-\text{N})=1268, \nu(\text{C}-\text{N})=1621, \nu(\text{ароматик халка})=1633, \nu(\text{ароматик C}-\text{N})=1589, \delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1441, 1374, 1325, \delta(\text{S})=597,570, \delta(\text{N}-\text{H})=640,612$
3	ГК:АБЗ	9:1	$\nu(\text{OH})=3332, \nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=2929, \nu(\text{C}=\text{O})=1699, \nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1645, \nu(\text{COO}^-)=1454, \delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1452, \delta(\text{CH})=1386, 1255, \delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1166, \nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1035, \delta(=\text{CH})=981$
4	ГК:АБЗ	15:1	$\nu(\text{OH})=3340, \nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=2924, \nu(\text{C}=\text{O})=1716, \nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1645, \nu(\text{COO}^-)=1588, 1454, \delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1423, \delta(\text{CH})=1386, 1213, \delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1166, \nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1041, \delta(=\text{CH})=981$
5	ГК:АБЗ	20:1	$\nu(\text{OH})=3334, \nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=2930, \nu(\text{C}=\text{O})=1716, \nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1645, \nu(\text{COO}^-)=1539, \delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1386, \delta(\text{CH})=1361, 1213, \delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1165, \nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1043, \delta(=\text{CH})=981$
6	ГКМАТ		$\nu(\text{OH})=3376, \nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=2877, \nu(\text{C}=\text{O})=1723, \nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1653, \nu(\text{COO}^-)=1590, \delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1387, \delta(\text{CH})=1349, 1212, \delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1173, \nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1032, \delta(=\text{CH})=979$
7	ГКМАТ:АБЗ	9:1	$\nu(\text{OH})=3207, \nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=2928, \nu(\text{C}=\text{O})=1716, \nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1653, \nu(\text{COO}^-)=1593, \delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1448, \delta(\text{CH})=1468, 1363, 1261, \delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1213, \nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1041, \delta(=\text{CH})=979$

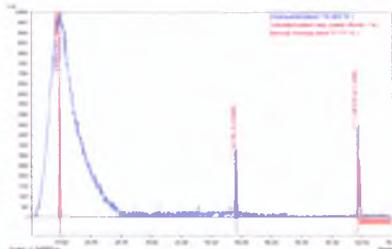
8	ГКМАТ:АБЗ	15:1	$\nu(\text{OH})=3209$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2927$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1721$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1651$, $\nu(\text{COO}^-)=1591$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1454$, $\delta(\text{CH})=1390, 1213$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1170$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1040$, $\delta(=\text{CH})=980$
9	ГКМАТ:АБЗ	20:1	$\nu(\text{OH})=3231$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2926$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1722$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1658$, $\nu(\text{COO}^-)=1593$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1454$, $\delta(\text{CH})=1261, 1213$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1172$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1041$, $\delta(=\text{CH})=979$
10	ГКМКТ		$\nu(\text{OH})=3376$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2877$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1723$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1653$, $\nu(\text{COO}^-)=1590$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1387$, $\delta(\text{CH})=1349, 1212$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1173$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1032$, $\delta(=\text{CH})=979$
11	ГКМКТ:АБЗ	9:1	$\nu(\text{OH})=3348$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2929$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1722$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1651$, $\nu(\text{COO}^-)=1598$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1454$, $\delta(\text{CH})=1386, 1365, 1261$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1172$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1033$, $\delta(=\text{CH})=979$
12	ГКМКТ:АБЗ	15:1	$\nu(\text{OH})=3317$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2935$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1722$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1658$, $\nu(\text{COO}^-)=1598$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1454$, $\delta(\text{CH})=1386, 1350, 1305$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1174$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1033$, $\delta(=\text{CH})=979$
13	ГКМКТ:АБЗ	20:1	$\nu(\text{OH})=3371$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2927$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1722$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1600$, $\nu(\text{COO}^-)=1588$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1363, 1305$, $\delta(\text{CH})=1363, 1213$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1172$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1041$, $\delta(=\text{CH})=980$

Олинган комплекс бирикмаларнинг кристалл тузилишини аниқлаш мақсадида рентген фазавий таҳлил усули амалга оширилди.

Адабиётлардан маълумки, альбендазол аморф ва кристалл панжара структураларни ҳосил қилади. Альбендазолнинг кристалл қисимларини ўрганилганда унинг кристалланиш даражаси 43,13 % га тенглиги, кристалл панжаранинг ўлчамлари $a=12,767 \text{ \AA}$, $b=4,857 \text{ \AA}$, $c=9,169 \text{ \AA}$, ($\alpha=90^\circ$, $\beta=96,48^\circ$, $\gamma=90^\circ$) бўлиб, кристалл панжара шакли монклинлик (P121(3)) кўринишда ва кристалл панжара ҳажми $565,04 \text{ \AA}^3$ ни ташкил қилиши маълум бўлди.



Альбендазолни дифрактограммаси



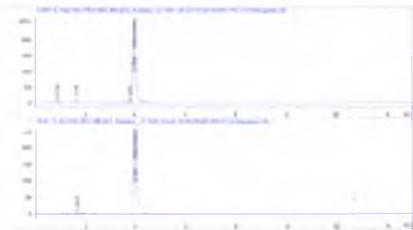
ГК:АБЗ 15:1 супрамолекуляр комплексини дифрактограммаси

Олинган супрамолекуляр комплексни рентгенофазавий анализда наъмунанинг кристалланиш даражаси 26,76% ни (аморф қисм 73,24%), кристалл панжара шакли куб кўринишида ва томон узуклари $a=8,45 \text{ \AA}$

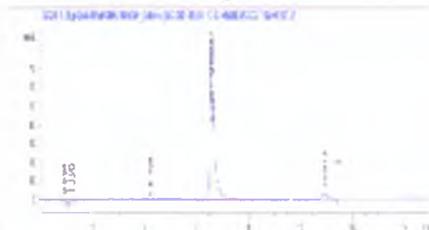
($\alpha=90^\circ$, $\beta=90^\circ$, $\gamma=90^\circ$) га, панжара ҳажми эса $603,46 \text{ \AA}^3$ га тенг эканлиги аниқланди. Адабиётлардан маълумки, глицирризин кислотасининг кристалл панжара шакли орторомбик кўринишда бўлади. Олинган супрамолекуляр комплексда глицирризин кислотасининг миқдори кўплигини этиборга олсак ва комплекс ҳосил бўлиши жараёни бормаганида глицирризин кислотасига хос кўрсаткичлар намоён бўлар эди. Аммо олинган супрамолекуляр комплекси ўзига хос кристалл панжара кўрсаткичларига эга. Шу сабабли, бу натижаларга асосланган ҳолда янги маҳсулот супрамолекуляр комплекс ҳосил бўлган деб қараш мумкин.

Ишимизнинг кейинги босқичида олинган супрамолекуляр комплексларни сифат ва миқдорий таҳлил қилиш учун юқори самарали суюқлик хроматографияси усулидан фойдаландик.

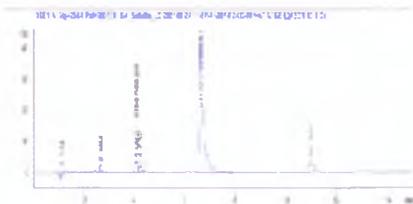
Бунинг учун олдин ГК, ГКМАТ, ГКМКТ ва альбендазолни ва стандарт намуналарининг колонкада ушланиш вақтлари ва майдонлари аниқлаб олинди. Натижалар 5 мартаба такрорланди ва ўртача қиймати олинди.



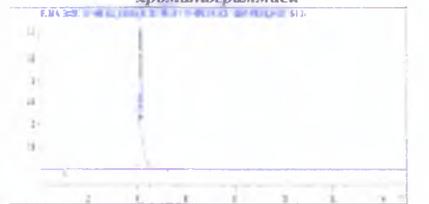
4-расм. Альбендазолнинг стандарт намунаси хроматограммаси



5-расм. Глицирризин кислотасининг моноаммонийли тузи стандарт намунаси хроматограммаси



6-расм. Глицирризин кислотаси моноаммонийли тузини альбендазол билан 15:1 моляр нисбатдаги супрамолекуляр комплекснинг диод матрицали детекторда 254нм тўлқин узунлигида олинган хроматограммаси



7-расм. Глицирризин кислотаси моноаммонийли тузини альбендазол билан 15:1 моляр нисбатдаги супрамолекуляр комплекснинг $E_{\lambda}=230\text{нм}$, $E_{\lambda}=460\text{нм}$, тўлқин узунлигида флуоресценцияли детекторда олинган хроматограммаси

4-7 расмларда келтирилган хроматограммаларда комплекс таркибидаги альбендазолни сифат жиҳатдан баҳолашда унинг колонкада ушланиш вақти (3,98-4,02мин оралиғида)га нисбатан баҳоланди. Миқдорий жиҳатдан стандарт намунанинг концентрациясига нисбатан хроматограмма чўққиси майдонига нисбатан ҳисобланган миқдори бўйича 1908.0 мг/% ни ташкил

килиши аниқланди. Бу эса назарий жиҳатдан аниқланган миқдорига нисбатан 98,3% ни ташкил қилади.

Натижалар 5 марта олинган қийматларнинг ўртача қиймати миқдорий таҳлил учун қўлланилди. Назарий жиҳатдан ҳисобланган натижаларга амалда олинган натижаларнинг солиштирма жадвали 4-жадвалда келтирилган.

4-жадвал

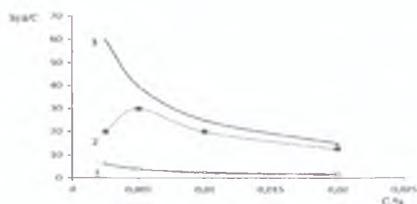
Комплекс бирикмалар таркибидаги албендазолнинг миқдорий таҳлили натижалари

Комплекслар	Назарий жиҳатдан ҳисобланган миқдор (мг/%)	Амалда топилган миқдор (мг/%)	Назарийга нисбатан (%да)
ГК:АБЗ 9:1	3450.0	3387.0	98,2
ГК:АБЗ 15:1	2030.0	1966.0	97,0
ГК:АБЗ 20:1	1580.0	1553.0	98,3
ГКМАТ:АБЗ 9:1	3190.0	3150.0	98,7
ГКМАТ:АБЗ 15:1	1940.0	1938.6	99,9
ГКМАТ:АБЗ 20:1	1460.0	1439.8	98,6
ГКМКТ:АБЗ 9:1	3190.0	3154.0	98,9
ГКМКТ:АБЗ 15:1	2010.0	1949.0	97,0
ГКМКТ:АБЗ 20:1	1520.0	1494.4	98,3

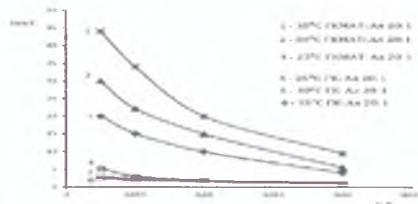
4-жадвалда келтирилган катгаликлардан кўришиб турибдики, олинган барча супрамолекуляр комплекс бирикмаларнинг таркибидаги албендазолнинг ўртача миқдорий таҳлили назарий жиҳатдан ҳисобланган миқдорига нисбатан 97,0-99,9% аниқликда чиқиши кўрсатилди.

Супрамолекуляр комплексларнинг гидродинамик хусусиятлари

Супрамолекуляр комплекслар ҳосил бўлишида қандай турдаги таъсирлашувларнинг ҳиссаси юқорилигини аниқлаш мақсадида олинган комплексларнинг турли эритувчиларда сув, мочевина (молекулараро водород боғларни парчаловчи) ва ксилоза (системадаги гидрофоб таъсирлашувга мойил агент) эритмаларидаги ковшоқкликлари ўрганилди.



9-расм. Супрамолекуляр комплексларнинг сувли эритмада 25°C да келтирилган қовушқоқлигини эритма концентрация-сига боғлиқлиги. 1) ГК-АБЗ 20:1; 2) ГКМКТ-АБЗ 20:1; 3) ГКМАТ-АБЗ 20:1.



10-расм. ГКМАТ-АБЗ 20:1 ва ГК-АБЗ 20:1 Супрамолекуляр комплексларини мочевина этирмасида турли ҳароратда келтирилган қовушқоқлигини концентрацияга боғлиқлик графиги.

9-расмдан кўринадикки комплексларнинг сувли эритмалари ковшоқлиги эритмада комплекснинг концентрацияси ортиши билан

камайиб бораяпти, буни эритмада альбендазолнинг миқдори ортиши сабабли ГК ва унинг тузлари сув молекулалари билан ҳосил қиладиган ассоциациянишни камайишига олиб келиши билан тушунтириш мумкин. Шунингдек эритмада ГКМАТ-АБЗ комплексининг қовушқоклиги ГКМКТ-АБЗ ва ГК-АБЗга нисбатан юқорилиги кўриниб турибди. Чунки ГКМАТ даги карбоксил гуруҳининг вадороди сувнинг кислотоди билан, азот атоми эса сув молекулаларидаги водород атоми билан ўзоро водород боғ ҳосил қилиши ҳисобига мицелляр структураланиш ГКМКТ-АБЗ ва ГК-АБЗга нисбатан юқорирок бўлади. Аллбата ГКМКТ-АБЗ ва ГК-АБЗда ҳам структураланиш содир бўлади лекин буларда ГК нинг карбоксил гуруҳининг водороди ва сувнинг кислотоди орасида водород боғланиш ҳосил бўлади. 10- расмдан кўринадики мочевина эритмасида концентрациянинг ортиши келтирилган қовушқокликнинг камайишига ва ҳароратнинг ортиши қовушқокликнинг ортишига олиб келишини кўрсатди. Бу мочевина эритмасида комплексларнинг нисбатан яхши эришидан далолат беради.

Шунингдек супрамолекуляр эритмаларнинг сувли эритмаларда ҳосил бўлувчи ўзаро гидрофоб таъсирлашуни экранлаш учун 0,01м ксилоза этирмасидан фойдаланганимизда концентрация ортиши билан келтирилган қовушқокликнинг камайишини ва ҳарорат ортиши билан эса қовушқокликнинг ортишини кузатишимиз мумкин. Бу эса комплексларнинг эритмадаги миқдори ортиши билан ксилозанинг экранлаш эҳтимоллиги ортиши билан тушунтириш мумкин ҳарорат, ортиши билан қовушқоклик ортиши комплексларнинг сувли эритмалардан диффузиясини ортишига, бу эса комплексларнинг яхши эришига сабаб бўлади.

Диссертациянинг “Олинган супрамолекуляр комплекс бирикмаларининг специфик биологик фаоллигини ўрганиш ва оптимал таркибни аниқлаш” деб номланган 4 бобида олинган супрамолекуляр комплексларнинг биологик фаолликлари унинг специфик антигельминт фаолликлари ўрганилди. Дастлаб тажрибалар лаборатория шароитида дорихона зулукларида ўтказилди. Ўтказилган тажрибалар шуни кўрсатадики, зулукларнинг паралич ҳолати ва ўлим ҳолати альбендазолнинг ўзида 190,00 секундда кузатилса, супрамолекуляр комплексларда эса ГКМАТ:АБЗ 15:1 да 193,33 секундда ва энг кечи ГКМКТ:АБЗ 20:1 да 228,00 секундда кузатилди.

Олинган супрамолекуляр комплексларнинг антигельминт хоссалари дала шароитида Самарқанд ветеринария тиббиёт институту олимлари билан ҳамкорликда майда шохли хайвонлар гельминтозларига қарши даволаш учун синовдан ўтказилди. Бунинг учун Самарқанд вилояти Пайарик тумани Ғаллакор маҳалла фуқоролар йиғинидаги Қизилқулоқ қишлоғи тоғолди, тоғ худудларида жойлашган, аҳоли қўлида сақланаётган турли ёшдаги 8 бош қўй ва 4 бош эчкиларни жами 12 бош майда шохли хайвонларни даволаш учун қўлланилди ва ГКМАТ:АБЗ 15:1 ва ГКМАТ:АБЗ 20:1 моляр нисбатда олинган супрамолекуляр комплекслари майда шохли хайвонлар гельминтозларини даволашда самарадорлиги 100% ни ташкил этиши ҳамда ГК:АБЗ 15:1 ва ГК:АБЗ 20:1 моляр нисбатларда олинган супрамолекуляр

комплекслари эса майда шохли хайвонлар гельминтозларини даволашда уларнинг самарадорлиги 66,7% ни ташкил этиши аниқланди.

Тадқиқотларимиз давомида глицирризин кислотаси ва унинг моноаммоний, монокалий тузлари асосида альбендазол билан турли хил моляр нисбатларда сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларнинг антигельминт хоссаларини Сирдарё вилояти Боёвут тумани “Ахрор Нуриддинов” (30 бош чорва), “Эргаш Абдурасулов” (20 бош чорва) номли чорва фермер хўжаликлариди ва “Файзли баракали” (20 бош чорва) МЧЖ хўжалигидаги гельминтлар (эймерийлар ооцистлари ва нематодлар) билан зарарланган жами 70 бош йирик шохли хайвонларда (чорва молларида), Фаргона вилояти Кува райони “ZOOVETFARMSERVIS” ХФ томонидан ишлаб чиқарилган “АЛЬБЕТ 10%” (10% Альбендазол) антигельминт суспензия препаратига таққослаш йўли билан ўрганилди. “АЛЬБЕТ 10%” (10% Альбендазол) суспензия препарати берилган чорва молларида соғайиш 4 суткадан кейин кузатилди. Супрамолекуляр комплекслар берилган чорва молларида эса соғайиш 3-4 суткадан кейин кузатилди ва йирик шохли хайвонлар гельминтозларини даволаш учун ишлатилган ГК:АБЗ 15:1, ГК:АБЗ 20:1, ГКМАТ:АБЗ 15:1, ГКМАТ:АБЗ 20:1 ва ГКМКТ:АБЗ 20:1 моляр нисбатда олинган супрамолекуляр комплекслари, Ўзбекистон Республикаси Фаргона вилояти Кува райони “ZOOVETFARMSERVIS” ХФ томонидан ишлаб чиқарилган “АЛЬБЕТ 10%” (10% Альбендазол) суспензия антигельмент препарати билан деярли бир хил даражада гельминтларга қарши фаоллик намоён қилиши аниқланди ва Республика Ветеринария Қўмитасидан маълумотнома олинди (№ 02/23-2263).

ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор глицирризин кислотаси, унинг моноаммонийли ва монокалийли тузлари билан альбендазолнинг 12 та янги, сувда эрувчан супрамолекуляр комплекслари олинди, ИК, УБ спектроскопия усуллари асосида супрамолекуляр комплекслар асосан, молекулалараро водород боғлари, ҳамда молекулаларнинг кўтбсиз ноковалент ўзаро таъсирлашувлар ҳисобига барқарорлашиши кўрсатилди.
2. Рентген фазавий спектроскопия усули асосида олинган супрамолекуляр комплексларнинг кристалланиш даражаси 26,76% ни (Альбендазолда 43,13%) ва кристалл панжара шакли куб (АБЗ моноклиник, ГК эса орторомбик) кўринишида эканлиги ҳамда панжара ҳажми эса $603,46 \text{ \AA}^3$ га тенг эканлиги исботланди.
3. Супрамолекуляр комплекслар сифат ва миқдорий таҳлили учун ЮССХ усули ишлаб чиқилди ҳамда 0,169% аниқлик билан альбендазолни аниқлашда флуориметрик детектордан фойдаланиш нисбатан юқори самара бериши ва ундан шу турдаги дори воситалари стандартлашда фойдаланиш имкониятлари кўрсатиб берилди.

4. Олинган супрамолекуляр комплекс бирикмаларнинг реологик хоссаларини ўрганиш асосида комплекс бирикмалар сувли эритмаларида электростатик ва Вандерс-Ваалс кучлари асосида мувофиқлаштириши исботланди.
5. Супрамолекуляр комплекс бирикмаларнинг специфик биологик фаоллигини аниқлаш асосида, ГКМАТ:АБЗ (15:1) комплекс бирикма нисбатан юкори антигельминт фаолликка эга эканлиги аниқланди ва унга Интеллектуал мулк агентлигига патент олиш учун талабнома топширилди (IAP 2022 0064).
6. Самарқанд ветеринария тиббиёт институти ва Самарқанд вилояти Пайарик тумани Ғаллакор маҳалласи Қизилқулоқ қишлоғида гельминтоовоскопия (Фюллеборин) усулида олинган натижалар асосида ГКМАТ:АБЗ 15:1 дан Давлат Ветеринария Қўмитаси томонидан келажакда антигельминт дори воситалари сифатида фойдаланишга тавсия қилинди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ РъD.03/30.12.2019.К.05.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ФЕРГАНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
УНИВЕРСИТЕТЕ**

ГУЛИСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

УМИРОВ НУРИЛЛО САЙДУЛЛАЕВИЧ

**ВОДОРАСТВОРИМЫЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ
ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ СОЛЕЙ С
АЛЬБЕНДАЗОЛОМ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

02.00.10 – Биоорганическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (РъD) ПО
ХИМИЧЕСКИМ НАУКАМ**

Фергана – 2022

Тема диссертации доктора философии по химическим наукам (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Узбекистана под номером № В2021.1.PhD/K383.

Диссертация доктора философии (PhD) выполнена в Гулистанском государственном университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета при Ферганского государственного университета (www.fdu.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyounet.uz).

Научный руководитель: **Матчанов Алимжан Давлатбоевич**
Доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Арипова Салимахов**
доктор химических наук, профессор

Жалолов Икболжон Жамолович
Кандидат химических наук

Ведущая организация: **Национальный университет Узбекистана**

Защита диссертации состоится "06" 07 2022 г. в 11 часов на заседании Научного совета № PhD 03/30 12.2019.K.05.01 при Ферганском государственном университете (адрес: 150100, г. Фергана, ул. Мураббийлар, 19-дом. Тел.: (99873) 244-44-02; факс: (99873) 244-44-91)

Докторская диссертация зарегистрирована в Информационно-ресурсном центре Ферганского государственного университета за № 170, с которой можно ознакомиться в ИРЦ (Адрес: 150100, г. Фергана, ул. Мураббийлар, 19-дом. Тел.: (99873) 244-44-02; факс: (99873) 244-44-93; e-mail: fardu_info@umail.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ферганского государственного университета (за № 170) по адресу: 150100, г. Фергана, ул. Мураббийлар 19, Тел. (99873) 244-44-02, факс (99873) 244-44-93

Автореферат диссертации разослан "24" 08 2022 г.
(реестр протокола рассылки № _____ от " " _____ 2022 г.)



Хужаев В. В.
председатель научного совета по
присуждению учёных степеней, д. х. н., профессор

Имомова М. Ё.
учёный секретарь научного совета
по присуждению учёных степеней,
доктор философии по химическим наукам (PhD)

Абдуллаев Ш. В.
председатель научного семинара при научном
совете по присуждению учёных степеней, д. х. н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и необходимость темы диссертации. В настоящее время в результате развития биоорганической химии и биотехнологической науки в мире проводятся многочисленные исследования по изучению химического состава растений, выделению индивидуальных соединений, их химической модификации и определению химической структуры, биологической активности, а также внедрению в практику. Природные соединения, полученные из растительного сырья, обладают специфической биологической активностью, одним из таких растений является корень солодки (*Glycyrrhiza glabra*), основным действующим веществом которой является глицирризиновая кислота и её соли. Получение природных соединений, проявляющих высокую биологическую активность, и модификации по функциональным группам, а также перевод нерастворяющихся в воде лекарственных средств в растворимое состояние, повышение их биологической активности, проявление "синергетического" эффекта и снижение степени токсичности имеет большое практическое значение.

Сегодня во многих научно-исследовательских институтах и центрах по всему миру особое внимание уделяется разработке антигельминтных ветеринарных препаратов, получению их модифицированных производных на основе природных соединений, которые характеризуются низким уровнем побочных эффектов на живой организм по сравнению с синтетическими веществами. Поэтому научные исследования проводятся в таких направлениях, как поиск новых водорастворимых форм антигельминтных препаратов и выделение биологически активных соединений, модификация, и исследование их биологической активности, а также создание на их основе новых эффективных антигельминтных лекарственных средств.

В нашей стране особое внимание уделяется разработке новых, эффективных, импортозамещающих препаратов на основе местного сырья и обеспечению ветеринарной сети качественными препаратами. В 4-м направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены важные задачи по "Дальнейшему развитию фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и медицинских учреждений дешевыми, качественными лекарственными средствами"¹. Препараты на основе альбендазола, широко применяемые в ветеринарии в качестве антигельминтных средств, частично ограничивают их биологическую активность из-за нерастворимости в воде. Это создает определенные трудности при использовании данных видов препаратов в животноводстве. Поэтому важно уменьшить токсические свойства альбендазола и перевести его в водорастворимое состояние.

¹Постановление Президента Республики Узбекистан ПП-4947 "О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы" от 7 февраля 2017 года.

Данная диссертационная работа в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в УП-4947 “О стратегии дальнейшего развития Республики Узбекистан” от 7 февраля 2017 года, ПП-3236 “О программе развития химической промышленности на 2017-2021 годы” от 23 августа 2017 года, ПП-3479 “О мерах по обеспечению устойчивых поставок продукции и видов сырья, пользующихся высоким спросом в отраслях экономики страны” от 17 января 2018 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Настоящая научно-исследовательская работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. “Медицина и фармакология”.

Степень изученности проблемы. Во многих развитых странах мира проведены научные исследования по получению ГК, ее солей из экстракта корня солодки (*Glycyrriza glabra*), а также их модификаций, синтезу различных видов производных и изучению физико-химических свойств, биологической активности полученных соединений. В частности, зарубежными учеными - Hongyuan Yan, A.L. Rozza, R. Akehurst, M. Levin, A.G. Lee, Jin-Hee Hong, Minglei Tian, E. Kaltenthaler и другими были проведены научные исследования по получению комплексов на основе ГК и его триаммониевых, монокалийевых, ди- и тринатриевых солей, для изучения их химической структуры, биологической активности, включая антибактериальную, антиоксидантную и противовоспалительную активности. Российские ученые Г.А. Толстиков, Л.А. Балтина, Т.Г. Толстикова, О.М. Ипатова, С.Б. Денисова и В.И. Литвиненко проводили исследования по выделению ГК из состава корня солодки, определению ее химического строения и количественного содержания ГК относительно места роста растения, возраста корня и времени сбора растений. Также Н.И. Петренко и Г.А. Толстиковым были синтезированы амиды с различными аминокислотными кислотами глицирризиновой кислоты, и определено, что полученные комплексы проявляют активность против воспаления и язвы желудка.

В нашей республике также ведутся работы в этом направлении. В частности, учеными Д.Н. Далимовым, А.А. Ахуновым, А.Д. Матчановым, М.Б. Гафуровым, Х.Х. Кушиевым, Х.А. Юлдашевым, Т.А. Джураевым, Ю.Т. Исаевым, Р.С. Эсановым синтезированы ГК и производные ее солей, многие из них используются в медицине, фармацевтике и сельском хозяйстве.

Стоит отметить, что в нашей Республики до настоящего времени не проводились научно-исследовательские работы по получению супрамолекулярных комплексов глицирризиновой кислоты и ее солей с альбендазолом, обладающих антигельминтными свойствами, изучению их физико-химических свойств и биологической активности.

Соответствие темы диссертации планам научно-исследовательской работы научно-исследовательского учреждения, в котором выполнялась диссертация. Диссертационное исследование было выполнено в рамках плана исследований Гулистанского Государственного университета АМЗ-2019-41 по теме: "Разработка технологии выращивания солодки с целью повышения продуктивности и урожайности корневой системы на засоленных почвах".

Цель исследования: Получение водорастворимых супрамолекулярных комплексов альбендазола, относящегося к бензимидазольному ряду, с глицирризиновой кислотой и ее солями, изучение их физико-химических свойств и специфической биологической активности.

Задачи исследования:

- выделение глицирризиновой кислоты из состава корня солодки, очистка, синтез ее солей и сравнение характеристик с литературными данными;

- получение водорастворимых супрамолекулярных комплексов альбендазола в различных молярных соотношениях с глицирризиновой кислотой и ее солями;

- анализ химической структуры новых супрамолекулярных комплексных соединений на основе изучения физико-химических, спектральных характеристик;

- изучение природы стабилизирующих сил в водных растворах полученных супрамолекулярных комплексных соединений, изучение их реологических свойств.

- определение оптимального состава на основе изучения специфической биологической активности водорастворимых супрамолекулярных комплексных соединений и возможности их практического применения в животноводстве;

- на основе полученных результатов создать базу для разработки антигельминтных препаратов, применяемых в сельском хозяйстве, и оформление заявки на получение патента в агентстве Интеллектуальной собственности;

Объектом исследования является альбендазол, глицирризиновая кислота и ее соли, супрамолекулярные комплексы и их специфическая антигельминтная активность.

Предметам исследования является выделение биологически активных веществ из состава корня солодки, очистка, получение супрамолекулярных комплексов, анализ химической структуры, качественный и количественный анализ, а также их специфическая биологическая активность.

Методы исследования: при выполнении исследования использовались химические методы: экстракция, осаждение, перекристаллизация, получение супрамолекулярных комплексов, современные физико-химические методы исследования (УФ, ИК), ТСХ, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), рентгено-фазовый анализ и биологические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

- впервые получены водорастворимые супрамолекулярные комплексы альбендазола с глицирризиновой кислотой и ее солями, выделенные из корней растения солодки (*Glycyrrhiza glabra*) в нескольких молярных соотношениях;

- участие межмолекулярных водородных связей при образовании супрамолекулярных комплексов глицирризиновой кислоты и ее солей с альбендазолом было подтверждено спектральными и вискозиметрическими методами;

- разработан способ введения альбендазола в составе супрамолекулярного комплекса для перевода перепарата в водорастворимую форму, который используется в качестве антигельминтного средства в ветеринарии;

- разработан метод ВЭЖХ для качественного и количественного анализа альбендазола из состава супрамолекулярных комплексов;

- путем изучения специфической биологической активности полученных супрамолекулярных комплексов был определен оптимальный состав комплекса, и подана заявка на получение патента в агентство Интеллектуальной собственности.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

было обосновано, что переводом нерастворимых в воде антигельминтных препаратов в водорастворимую форму с помощью глицирризиновой кислоты и ее солей можно усилить их синергетические свойства и снизить степень токсичности;

достигнуто расширение возможности применения в сфере ветеринарии и животноводства полученных супрамолекулярных комплексов на основе природных тритерпеновых сапонинов и антигельминтного препарата при проведении испытаний в лабораторных и полевых условиях, и подана заявка для получения патента в Агентство Интеллектуальной собственности;

показаны возможности эффективного качественного и количественного анализа альбендазола из состава водорастворимых супрамолекулярных комплексов с применением метода ВЭЖХ с флуоресцентной детекцией.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованием современных физико-химических методов анализа – ВЭЖХ, УФ-, ИК-, рентгено-фазовой спектроскопии, обсуждением полученных результатов на республиканских и международных конференциях, экспертными оценками специалистов, обсуждением результатов на республиканских и международных научно-практических конференциях, публикациями в рецензируемых зарубежных научных изданиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые на основе природного тритерпенового сапонины глицирризиновой кислоты и ее солей с альбендазолом имидазольного ряда, нерастворяющихся в воде, получены супрамолекулярные комплексы в нескольких молярных

соотношениях. Их химические структуры подтверждены на основе спектральных методов, и разработан метод для качественного и количественного определения с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с эффективным детектированием альбендазола флуоресцентной детекцией, а также природа стабилизирующих сил в водных растворах комплексов определена на основе изучения их реологических свойств.

Практическая значимость результатов исследования определяется тем фактом, что впервые получена водорастворимая форма альбендазола, относящаяся к группе имидазолов, широко применяющаяся в качестве антигельминтного препарата в области ветеринарии, снижены токсические свойства и увеличена биодоступность и эффективность за счет водорастворимости и усиления синергетических свойств, протестирована в качестве антигельминтного препарата в сфере ветеринарии, показаны возможности применения и удовлетворения потребностей в определенной степени данной отрасли в антигельминтных препаратах.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов по получению водорастворимых супрамолекулярных комплексов глицирризиновой кислоты и ее солей с альбендазолом, а также изучению их биологической активности:

водорастворимые супрамолекулярные комплексы, полученные на основе основных действующих веществ корня солодки (*Glycyrrhiza glabra*) глицирризиновой кислоты и её солями с албендазолом, были испытаны на животных животноводческого фермерского хозяйства ООО «Файзли Баракали» Баяутского района Сырдарьинской области (Справка от Комитета по развитию животноводства и Ветеринарии Республики Узбекистан от 02/23-2263 от 14 декабря 2021 года). В результате применения антигельминтного препарата и супрамолекулярных комплексов через 3-4 дня у животных наблюдалось полное выздоровление при применении супрамолекулярных комплексов.

водорастворимые супрамолекулярные комплексы альбендазола были испытаны на животных фермерских хозяйств «Ахрор Нуриддинова» и «Эргаш Абдурасулова» Баяутского района Сырдарьинской области (Справка от Комитета по развитию животноводства и Ветеринарии Республики Узбекистан от 02/23-2263 от 14 декабря 2021 года). В результате показано экономическая эффективность при применении водорастворимых супрамолекулярных комплексов альбендазола в широком масштабе в животноводстве.

Апробация результатов исследования. Результаты этого исследования обсуждались на 2 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 11 научных работ, опубликовано 5 статей в научных изданиях, рекомендованных для публикации основных научных

результатов диссертационной работы Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в том числе 3 в республиканских и 2 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 100 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во вводной части диссертационной работы обосновывается актуальность и важность темы диссертационной работы, излагаются цели и задачи, характеризуются объект и предмет исследования, соответствие темы диссертации направлению развития науки и технологии Республики Узбекистан, описаны научная новизна и практические результаты исследования, обоснование достоверности полученных результатов, раскрытие теоретической и практической значимости результатов, представлены данные о внедрении результатов исследования в практику, приведены данные опубликованных работ и структура диссертации.

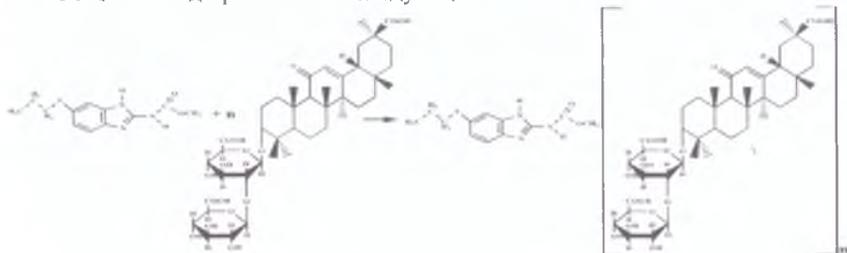
Первая глава диссертации **"Бензимидазол, глицирризиновая кислота и их производные"** посвящена обзору литературы, в котором приведены данные о бензимидазоле и его производных, их получению, физико-химических свойствах, альбендазоле с антигельминтными свойствами и его комплексах, биологических свойствах. Также приведен анализ представленных в литературе данных о получении глицирризиновой кислоты и ее солей, свойствах и биологических свойствах их комплексов, а также об антигельминтных препаратах.

Во второй главе диссертации под названием **"Способы получения супрамолекулярных комплексов альбендазола с глицирризиновой кислотой и ее моноаммониевой, монокалийевыми солями и изучение их химических свойств"** представлены описание использованных приборов, оборудования, реактивов, приведены методы ИК- и УФ-спектроскопии, методы жидкостной хроматографии для химической идентификации состава полученных соединений, этапы исследований, связанных с получением и идентификацией супрамолекулярных комплексов.

В третьей главе диссертации представлены результаты извлечения глицирризиновой кислоты из состава корня солодки и синтеза ее солей, получения водорастворимых супрамолекулярных комплексов глицирризиновой кислоты и ее солей с альбендазолом и их физико-химического анализа, качественного и количественного анализов, а также изучение реологических свойств полученных супрамолекулярных комплексов.

Были получены супрамолекулярные комплексы в различных молярных соотношениях альбендазола с глицирризиновой кислотой и ее моноаммониевой, монокалийевыми солями. Выход в среднем составляет 88-96%.

Общий метод протекает по следующей схеме:



Здесь $n = 2, 4, 9, 15, 20$. $R = NH_2, K$.

Таблица 1

Некоторые физико-химические константы исходных веществ и полученных супрамолекулярных комплексов

№	Название комплекса	Соотношение комплексов	Температура плавления (с разложением)	Растворимость (в воде 25°C)
1	АБЗ	-	208-210	-
2	ГК	-	218-221	-
3	МАСГК	-	216-220	+
4	МКСГК	-	221-224	+
5	ГК АБЗ	2:1	192-194	+
6	ГК АБЗ	4:1	193-195	+
7	ГК АБЗ	9:1	189-193	+
8	ГК АБЗ	15:1	200-203	+
9	ГК:АБЗ	20:1	200-202	+
10	МАСГК:АБЗ	2:1	189-192	+
11	МАСГК:АБЗ	4:1	178-180	+
12	МАСГК:АБЗ	9:1	190-193	+
13	МАСГК:АБЗ	15:1	203-205	+
14	МАСГК:АБЗ	20:1	202-204	+
15	МКСГК:АБЗ	9:1	215-218	+
16	МКСГК АБЗ	15:1	215-220	+
17	МКСГК АБЗ	20:1	223-226	+

Как видно из данных таблицы 1, исходные вещества, используемые для получения супрамолекулярных комплексов, и температура плавления полученных комплексов, отличие их растворимости друг от друга позволяют сделать первичный вывод о том, что образуются супрамолекулярные комплексы. С целью определения химической структуры полученных супрамолекулярных комплексов были проведены УФ- и ИК-спектроскопический анализы. В УФ-спектре ГК в области длины волны 248 нм наблюдается максимум поглощения, этот максимум поглощения формируется за счет электронных переходов $n \rightarrow \pi^*$ между двойной связью в сопряженном состоянии и карбонильной группой, расположенной в "С"

кольце молекулы ГК. В УФ-спектре альбендазола максимумы поглощения наблюдаются в области длин волн 264 ± 2 и 298 ± 2 нм. Максимальная поглощающая способность полученных супрамолекулярных комплексных соединений в УФ-спектре наблюдается при 254 нм, и заметен эффект "батахромного" смещения на длину волны 6-7 нм. Это означает, что при образовании комплекса между "гостем"-ГК и хозяином – альбендазолом комплексное соединение образуется за счет водородных связей.

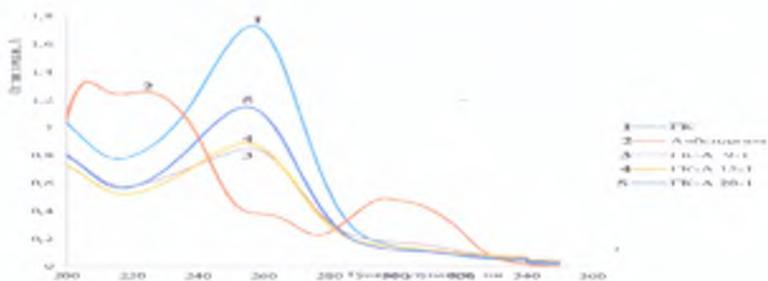


Рис.1. УФ-спектры комплексов ГК:АБЗ с соотношением 9:1, 15:1 и 20:1

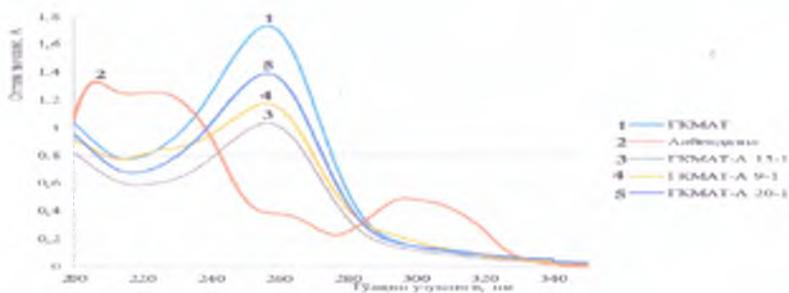


Рис. 2. УФ-спектры комплексов GKMAT:АБЗ с соотношением 9:1, 15:1 и 20:1

Как видно из данных УФ-спектров, представленных на рисунке 2, батахромный сдвиг максимумов поглощения в сторону больших длин волн указывает на то, что при образовании комплексного соединения, кроме неподеленных электронных пар, в межмолекулярных взаимодействиях непосредственно участвуют электроны π -связей ароматического кольца, это подтверждает вклад π -связи при образовании супрамолекулярного комплекса.

Также было определено, что значения оптических плотностей одинаковых молярных растворов, полученных супрамолекулярных комплексов, отличаются от оптических плотностей исходных веществ. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Значения оптических плотностей одинаковых изомолярных растворов исходных веществ и полученных супрамолекулярных комплексов

Название комплекса	Соотношение комплексов	Оптическая плотность одинаковых изомолярных растворов
АБЗ	-	1,35
ГК	-	1,75
МАСГК	-	1,77
ГК:АБЗ	9:1	0,83
ГК:АБЗ	15:1	0,9
ГК:АБЗ	20:1	1,56
МАСГК:АБЗ	9:1	1,05
МАСГК:АБЗ	15:1	1,18
МАСГК:АБЗ	20:1	1,39
МКСГК:АБЗ	9:1	1,1
МКСГК:АБЗ	15:1	1,10
МКСГК:АБЗ	20:1	1,35

Как видно из представленной таблицы, разные значения оптических плотностей указывает на то, что комплекс сформирован. Как видно из рисунков 1 и 2, наблюдается увеличение значений оптических плотностей с увеличением содержания глицирризиновой кислоты и моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты, это можно объяснить тем, что с увеличением содержания ГК и МАСГК в растворе уплотняется количество мицеллярной структуры.

С целью определения химической структуры полученных комплексных соединений был проведен спектральный анализ на основе метода ИК-спектроскопии.

Анализ проводили сравнением ИК-спектров начальных веществ (ГК и АБЗ) и супрамолекулярного комплекса ГК:АБЗ с соотношением 9:1.

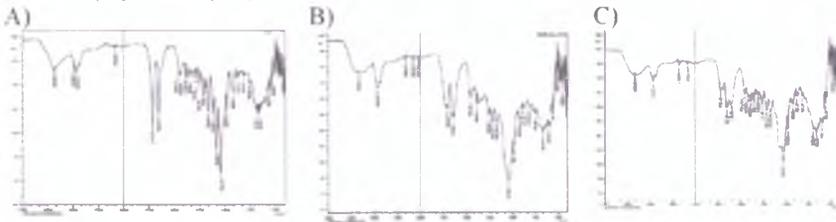


Рис. 3. А) ИК-спектр ГК; В) ИК-спектр комплекса ГК:АБЗ - 9:1; С) ИК-спектр АБЗ.

В ИК-спектре ГК (таблица 3) частоты валентных колебаний ОН-групп проявились при 3404 см^{-1} , а в ИК-спектре комплексных соединений - при 3333 см^{-1} . Тот факт, что частоты валентных колебаний ОН- групп отличаются на 71 см^{-1} , а также тот факт, что они образуют широкое "плечо", указывает на наличие водородных связей при образовании комплекса. Кроме того, наблюдается сдвиг частоты колебаний карбонильной группы $\text{C}_{11}=\text{O}$ в

молекуле глицирризиновой кислоты с 1654 см⁻¹ на 1645 см⁻¹. Этот сдвиг также указывает на участие карбонильных групп в образовании водородных связей.

Валентные и деформационные колебания метиловых и метиленовых групп глицирризиновой кислоты и комплексных соединений (ГК:АБЗ 9:1) меняются соответственно с 1122 см⁻¹ на 166 см⁻¹; с 1168 см⁻¹ на 1213 см⁻¹; с 1192 см⁻¹ на 1255 см⁻¹; в комплексе (ГК:АБЗ 15:1) с 1213 см⁻¹ на 1327 см⁻¹. Это свидетельствует не только об участии водородных связей, но и о взаимодействии между нековалентными связями молекулы.

Таблица 3

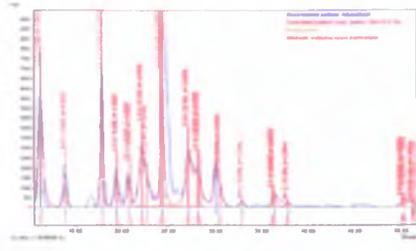
Результаты ИК-спектроскопии полученных супрамолекулярных комплексов

№	Вещества	Соотношение комплексов	Валентные и деформационные колебания функциональных групп (ν , см ⁻¹)
1	ГК		$\nu(\text{OH})=3404$, $\nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=2937$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1715$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1651$, $\nu(\text{COO}^-)=1588$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1456$, $\delta(\text{CH})=1387, 1213$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1167$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1041$, $\delta(\text{CH})=975$
2	АБЗ		$\nu_{\text{max}}(\text{C}-\text{N})=1268$, $\nu(\text{C}-\text{N})=1621$, $\nu(\text{аромат колцо})=1633$, $\nu(\text{аромат. C}-\text{N})=1589$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1441, 1374, 1325$, $\delta(\text{S})=597, 570$, $\delta(\text{N}-\text{H})=640, 612$
3	ГК АБЗ	9:1	$\nu(\text{OH})=3332$, $\nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=2929$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1699$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1645$, $\nu(\text{COO}^-)=1454$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1452$, $\delta(\text{CH})=1386, 1255$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1166$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1035$, $\delta(\text{CH})=981$
4	ГК:АБЗ	15:1	$\nu(\text{OH})=3340$, $\nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=2924$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1716$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1645$, $\nu(\text{COO}^-)=1588, 1454$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1423$, $\delta(\text{CH})=1386, 1213$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1166$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1041$, $\delta(\text{CH})=981$
5	ГК АБЗ	20:1	$\nu(\text{OH})=3334$, $\nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=2930$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1716$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1645$, $\nu(\text{COO}^-)=1539$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1386$, $\delta(\text{CH})=1361, 1213$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1165$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1043$, $\delta(\text{CH})=981$
6	МАСГК		$\nu(\text{OH})=3376$, $\nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=2877$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1723$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1653$, $\nu(\text{COO}^-)=1590$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1387$, $\delta(\text{CH})=1349, 1212$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1173$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1032$, $\delta(\text{CH})=979$
7	МАСГК:АБЗ	9:1	$\nu(\text{OH})=3207$, $\nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=2928$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1716$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1653$, $\nu(\text{COO}^-)=1593$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1448$, $\delta(\text{CH})=1468, 1363, 1261$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1213$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1041$, $\delta(\text{CH})=979$
8	МАСГК:АБЗ	15:1	$\nu(\text{OH})=3209$, $\nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=2927$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1721$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1651$, $\nu(\text{COO}^-)=1591$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1454$, $\delta(\text{CH})=1390, 1213$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1170$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1040$, $\delta(\text{CH})=980$

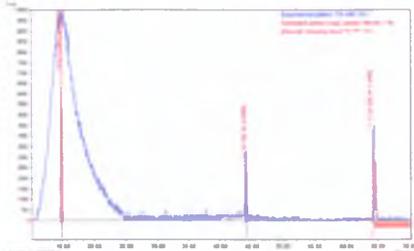
9	МАСГК:АБЗ	20:1	$\nu(\text{OH})=3231$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2926$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1722$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1658$, $\nu(\text{COO}^-)=1593$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1454$, $\delta(\text{CH})=1261, 1213$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1172$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1041$, $\delta(\text{C}=\text{CH})=979$
10	МКСТГК		$\nu(\text{OH})=3376$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2877$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1723$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1653$, $\nu(\text{COO}^-)=1590$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1387$, $\delta(\text{CH})=1349, 1212$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1173$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1032$, $\delta(\text{C}=\text{CH})=979$
11	МКСТГК:АБЗ	9:1	$\nu(\text{OH})=3348$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2929$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1722$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1651$, $\nu(\text{COO}^-)=1598$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1454$, $\delta(\text{CH})=1386, 1365, 1261$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1172$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1033$, $\delta(\text{C}=\text{CH})=979$
12	МКСТГК АБЗ	15:1	$\nu(\text{OH})=3317$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2935$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1722$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1658$, $\nu(\text{COO}^-)=1598$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1454$, $\delta(\text{CH})=1386, 1350, 1305$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1174$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1033$, $\delta(\text{C}=\text{CH})=979$
13	МКСТГК АБЗ	20:1	$\nu(\text{OH})=3371$, $\nu(\text{CH}, \text{CH}_2, \text{CH}_3)=2927$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1722$, $\nu(\text{C}_{11}=\text{O}, \text{C}=\text{C})=1600$, $\nu(\text{COO}^-)=1588$, $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)=1363, 1305$, $\delta(\text{CH})=1363, 1213$, $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{OH})=1172$, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})=1041$, $\delta(\text{C}=\text{CH})=980$

С целью определения кристаллической структуры полученных комплексных соединений был проведен рентгенофазовый анализ.

Как известно из литературы, альбендазол образует аморфные и кристаллические структуры решетки. При исследовании кристаллических частей альбендазола было обнаружено, что степень его кристаллизации была равна 43,13%, размеры кристаллической решетки составляли $a=12,767 \text{ \AA}$, $b=4,857 \text{ \AA}$, $c=9,169 \text{ \AA}$, ($\alpha=90^\circ$, $\beta=96,48^\circ$, $\gamma=90^\circ$), кристаллическая решетка образует моноклиник (P121(3)), объем кристаллической решетки составил $565,04 \text{ \AA}^3$.



Дифрактограмма альбендазола



Дифрактограмма супрамолекулярного комплекса ГК:АБЗ 15:1

Согласно данным рентгеноструктурного анализа полученного супрамолекулярного комплекса показана степень кристаллизации - 26,76% (аморфная часть 73,24%), форма кристаллической решетки в виде куба и

длины сторон были равны $a=8,45 \text{ \AA}$ ($\alpha=90^\circ$, $\beta=90^\circ$, $\gamma=90^\circ$), объем решетки $603,46 \text{ \AA}^3$.

Как известно из литературных данных, кристаллическая решетка глицирризиновой кислоты имеет орто-ромбическую форму. Если принять во внимание обилие глицирризиновой кислоты в полученном супрамолекулярном комплексе, и когда не образуется комплекс, то проявились бы показатели, характерные только для глицирризиновой кислоты. Но супрамолекулярный комплекс имеет специфическую кристаллическую решетку. Следовательно, основываясь на этих результатах, можно считать, что образуется новый продукт - супрамолекулярный комплекс.

Для качественного и количественного анализа супрамолекулярных комплексов использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Для этого определяли время удерживания в колонке и площадь пика на хроматограмме ГК, МАСГК, МКСГК и альбендазола и стандартных образцов. Результаты были получены повтором опытов 5 раз, и были получены средние значения.



Рис. 4. Хроматограмма стандартного образца альбендазола

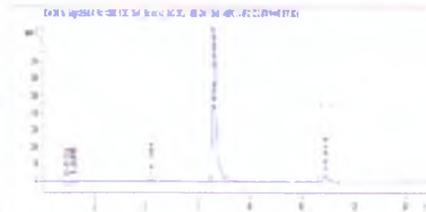


Рис. 5. Хроматограмма стандартного образца МАСГК

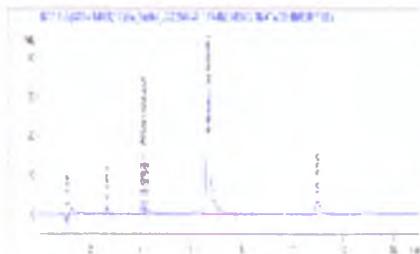


Рис. 6. Хроматограмма, полученная при длине волны 254 нм в детекторе с диодной матрицей супрамолекулярного комплекса моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты с альбендазолом в молярном соотношении 15:1.

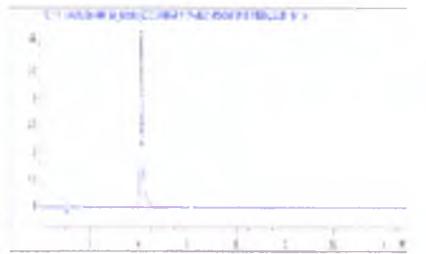


Рис. 7. Хроматограмма супрамолекулярного комплекса моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты с альбендазолом в молярном соотношении 15:1, полученного в флуоресцентном детекторе при длине волны $E_x=230 \text{ нм}$, $E_t=460 \text{ нм}$.

Как видно из хроматограмм, представленных на 4-7 рисунках, качественная оценка альбендазола из состава комплексного соединения по времени удерживания в колонке соответствует времени удерживания

стандартных образцов (3,98-4,02 мин). Из количественного анализа было определено, что площади пиков на хроматограмме по отношению к концентрации стандартного образца составляют 1908.0 мг/% в соответствии с рассчитанным теоретическим количеством, что составляет 98,3% от теоретического. Таблица сравнения результатов, полученных на основе теоретических расчетов с результатами, полученных практически, представлены в таблице 4.

4-таблица

Результаты количественного анализа альбендазола в составе комплексных соединений

Комплексы	Теоретически рассчитанное количество, мг/%	Кол-во, найденное на практике, мг/%	По отношению к теоретическому, в %
ГК:АБЗ 9:1	3450.0	3387.0	98.2
ГК:АБЗ 15:1	2030.0	1966.0	97.0
ГК:АБЗ 20:1	1580.0	1553.0	98.3
МАСГК:АБЗ 9:1	3190.0	3150.0	98.7
МАСГК:АБЗ 15:1	1940.0	1938.6	99.9
МАСГК:АБЗ 20:1	1460.0	1439.8	98.6
МКСГК:АБЗ 9:1	3190.0	3154.0	98.9
МКСГК:АБЗ 15:1	2010.0	1949.0	97.0
МКСГК:АБЗ 20:1	1520.0	1494.4	98.3

Из данных, приведенных в таблице 4, видно, что средний количественный анализ альбендазола в составе всех полученных супрамолекулярных комплексных соединений показал выход с точностью до 97,0-99,9% по сравнению с теоретически рассчитанным количеством.

Гидродинамические свойства супрамолекулярных комплексов

Чтобы определить, какие типы взаимодействий участвуют в образовании супрамолекулярных комплексов, была изучена вязкость полученных супрамолекулярных комплексов в различных растворителях – вода, раствор мочевины (разрушает межмолекулярные водородные связи), раствор ксилозы (агент, склонный к гидрофобному взаимодействию в системе).

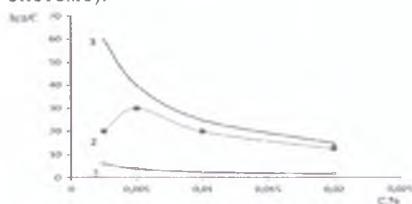


Рис. 9. Зависимость приведенной вязкости супрамолекулярных комплексов от концентрации раствора при 25°C в водном растворе
1) ГК-АБЗ 20:1; 2) МКСГК-АБЗ 20:1; 3) МАСГК-АБЗ 20:1.

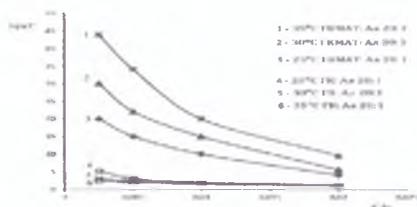


Рис.10. График зависимости приведенной вязкости супрамолекулярных комплексов МАСГК-АБЗ 20:1 и ГК-АБЗ 20:1 при различных температурах от концентрации в растворе мочевины.

Как видно из рисунка 9, вязкость водных растворов комплексов уменьшается с увеличением концентрации комплексов в растворе. Это можно объяснить тем, что из-за увеличения количества альбендазола в растворе снижается ассоциация ГК и его солей с молекулами воды. Также можно наблюдать, что вязкость комплекса МАСГК:АБЗ выше, чем вязкость у МКСГК:АБЗ и ГК:АБЗ. Атом водорода карбоксильной группы в МАСГК с кислородом воды и атом азота с атомом водорода воды образуют межмолекулярную водородную связь, из-за этого мицеллярное структурирование выше, чем у МАСГК:АБЗ и ГК:АБЗ.

Конечно и в молекулах МАСГК:АБЗ и ГК:АБЗ происходит структурирование, но в этих случаях образуется водородная связь между водородом карбоксильной группы ГК и кислородом воды. Как видно из рисунка 10, увеличение концентрации в растворе мочевины показало снижение приведенной вязкости, а повышение температуры привело к увеличению вязкости. Это свидетельствует об относительно хорошем растворении комплекса в растворе мочевины.

Также при использовании раствора 0,01 М ксилозы для экранизации гидрофобных взаимодействий в водных растворах супрамолекулярных комплексов с повышением концентрации уменьшается приведенная вязкость, с повышением температуры мы можем наблюдать увеличение вязкости. Это можно объяснить тем, что с повышением количества комплекса в растворе увеличивается экранирующая способность ксилозы, с повышением температуры повышается вязкость, увеличивается диффузия комплекса из раствора, что приводит к улучшению растворимости комплекса.

В четвертой главе диссертации, озаглавленной "**Исследование специфической биологической активности полученных супрамолекулярных комплексных соединений и определение оптимального состава**", была изучена биологическая активность и специфическая антигельминтная активность супрамолекулярных комплексов.

Первые опыты с аптечными пиявками были проведены в лабораторных условиях. Проведенные эксперименты показали, что параличное состояние пиявок и состояние смерти наблюдались в самом альбендазоле через 190,00 секунд, в то время как в супрамолекулярном комплексе МАСГК:АБЗ (15:1) через 193,33 секунды и МКСГК:АБЗ (20:1) - через 228,00 секунд.

Полученные супрамолекулярные комплексы с антигельминтными свойствами были протестированы в полевых условиях для лечения гельминтозов мелких рогатых животных в сотрудничестве с учеными Института ветеринарной медицины Самарканда. С этой целью в селе Кызылкулак махаллинского собрания Галлакор Пайарикского района Самаркандской области было использовано для лечения 8 голов овец и 4 голов коз разного возраста, которые содержались в селе, расположенном в пригородных районах. Всего для лечения мелкорогатых животных было использовано 12 голов, и выявлено, что супрамолекулярные комплексы, полученные в молярном соотношении МАСГК:АБЗ 15:1 и МАСГК:АБЗ 20:1, проявляют 100% эффективность при лечении гельминтозов мелкорогатых

животных, а супрамолекулярные комплексы, полученные в молярном соотношении ГК:АБЗ 15:1 и ГК:АБЗ 20:1, проявляют 66,7% эффективность при лечении гельминтозов мелкорогатых животных.

В ходе исследований были изучены антигельминтные свойства водорастворимых супрамолекулярных комплексов глицирризиновой кислоты и ее солей с альбендазолом в различных молярных соотношениях в фермерских хозяйствах “Ахрор Нуриддинов” (30 голов скота); “Эргаш Абдурасулов” (20 голов скота), в хозяйстве ООО “Файзли барака” (20 голов скота), всего на 70 головах крупнорогатого скота, зараженных гельминтами (эймериями, ооцистами, нематодами). Антигельминтная активность препарата изучалась в сравнении с препаратом “АЛЬБЕТ 10%” (10% альбендазол), произведенным в ЧФ “ZOOVETFARMSEVIS” Кувинского района Ферганской области. Однако у крупного рогатого скота, получавшего супрамолекулярный комплекс, заживление наблюдалось через 3-4 дня, и было определено, что супрамолекулярные комплексы в молярных соотношениях ГК:АБЗ 15:1, ГК:АБЗ 20:1, МАСГК:АБЗ 15:1, МАСГК:АБЗ 20:1 и МАСГК: АБЗ 20:1, использованные для лечения гельминтозов крупнорогатого скота, проявляют одинаковую антигельминтную активность с препаратом “АЛЬБЕТ 10%” (10% альбендазол), произведенным в ЧФ “ZOOVETFARMSEVIS” Кувинского района Ферганской области. Получена Справка (№ 02/23-2263) от Комитета по развитию животноводства и ветеринарии Республики Узбекистан, и подана заявка на патент в Патентное Ведомство Республики Узбекистан (IAP 2022 0064).

ВЫВОДЫ

1. Впервые были получены 12 новых водорастворимых супрамолекулярных комплексов альбендазола с глицирризиновой кислотой и ее моноаммониевыми и монокалиевыми солями. Методами ИК и УФ спектроскопии было установлено, что при образовании супрамолекулярных комплексов участвуют межмолекулярные водородные связи, а также нековалентные неполярные взаимодействия молекул.
2. Данными метода рентгенофазового анализа супрамолекулярных комплексов было показано, что степень кристаллизации составила 26,76% (43,13% у альбендазола), а кристаллическая решетка имеет форму куба (тогда как у АБЗ моноклинная, у ГК орто-ромбическая), а объем решетки составлял $603,46 \text{ \AA}^3$.
3. Разработан метод ВЭЖХ для качественного и количественного определения супрамолекулярных комплексов и показано, что при использовании флуориметрического детектора точность количественного определения альбендазола составляет 0,169%. Это указывает на то, что в будущем с большой эффективностью можно использовать при стандартизации лекарственных средства данного типа.
4. На основе данных изучения реологических свойств полученных супрамолекулярных комплексов было доказано, что в водных растворах

стабилизация происходит за счет электростатических сил и сил Ван-дер-Ваальса.

5. Изучением специфической биологической активности было показано, что супрамолекулярный комплекс МАСГК:АБЗ (15:1) обладает относительно высокой антигельминтной активностью, и подана заявка на патент в агентство Интеллектуальной собственности (IAP 2022 0064).
6. На основании данных, полученных методом гельминтооувоскопии (Фюллеборин) в Самаркандском Ветеринарно-медицинском институте и в у животных села Кызылкулак Галлакорского района Пайарикского района Самаркандской области, Государственным Комитетом Ветеринарии было рекомендовано использовать состав МАСГК:АБЗ 15:1 в качестве антигельминтного препарата.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREE
PhD.03/30.12.2019.K.05.01 AT FERGHANA STATE UNIVERSITY**

GULISTAN STATE UNIVERSITY

UMIROV NURILLO SAYDULLAYEVICH

**WATER-SOLUBLE SUPRAMOLECULAR COMPLEXES OF
GLYCYRRHISIC ACID AND ITS SALTS WITH ALBENDAZOLE AND
THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY**

02.00.10 – Bioorganical chemistry

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (PhD) ON
CHEMICAL SCIENCES**

Ferghana– 2022

The theme of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on Chemical sciences is registered at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2020.3.PhD/K314.

The dissertation was conducted at Gulistan State University.

The dissertation's abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) can be found in the following webpages of the Scientific Council at Ferghana State University: (www.fdu.uz <http://www.biochem.uz/>) and Information-educational portal «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Scientific supervisor: Matchanov Alimjanov Davlatboevich
doctor of chemical sciences, professor

Official opponents: Aripova Salimakhon
doctor of chemical sciences, professor

Jalolov Ikboljon Jamolovich
doctor of Philosophy (PhD)

Leading organization: National university of Uzbekistan

The defense of the dissertation will take place on «06» 07, 2022 at 11⁰⁰ at the meeting of the Scientific council on award of scientific degree № PhD.03/30.12.2019.K 05 01 at Fergana State University at the following address: (19, Murabbiylar street, Ferghana city, 150100. Tel. (+99873) 244-44-02; fax (+99873) 244-44-93, e-mail: fardu_info@umail.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of Fergana State University (registration number № 170) Address: (19, Murabbiylar street, Ferghana city, 150100 Tel (+99873) 244-44-02, fax: (+99873) 244-44-93, e-mail: fardu_info@umail.uz.)

The abstract of the dissertation was delivered on «24» 06, 2022 y.
(mailing report № ___ on «___» _____, 2022 y.)



Alimjan V.U. Khudjaev
Chairman of scientific council
on award of scientific degrees,
doctor of chemical sciences, professor

M.Y. M.Y. Imomova
Scientific Secretary of the Scientific Council
For the award of academic degrees,
PhD in Chemical Sciences

Sh.V. Sh.V. Abdullaev
Chairman of scientific seminar under scientific
Council on award of scientific degrees,
Doctor of chemical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract to the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD))

The purpose of the research of this dissertation is to obtain water-soluble supramolecular complexes of albendazole, belonging to the benzimidazole series, which are used in veterinary medicine as an anthelmintic drug, with glycyrrhizic acid and its salts, to study their physico-chemical properties and specific biological activity.

The object of the research is the substance of the drug albendazole, the main causative agent of the plant *Glycyrrhiza glabra* glycyrrhizic acid, its salts, supramolecular complexes and their specific biological activity.

The scientific novelty of the study as follows:

for the first time, there were obtained water-soluble supramolecular complexes of albendazole with glycyrrhizic acid and its salts isolated from the roots of the licorice plant (*Glycyrrhiza glabra*);

there was confirmed the participation of intermolecular hydrogen bonds in the formation of supramolecular complexes of glycyrrhizic acid and its salts with albendazole by spectral and viscometric methods;

a method has been developed for introducing the obtained complex compounds into the supramolecular complex to convert the albendazole re-preparation into a water-soluble form, which is used as an anthelmintic in veterinary medicine;

the HPLC method was developed for qualitative and quantitative analysis of albendazole from supramolecular complexes;

By studying the biological activity of the obtained supramolecular complexes, the optimal composition of the compound was determined and an application for a patent was applied to the Intellectual property agency.

Implementation of the research results. Based on scientific results on the preparation of water-soluble supramolecular complexes of glycyrrhizic acid and its salts with albendazole, as well as the study of their biological activity:

water-soluble supramolecular complexes obtained on the basis of the main active substances of licorice root (*Glycyrrhiza glabra*) glycyrrhizic acid and its salts with albendazole were used in animals at the animal farm of LLC "Fayzli Barakali" Bayaut district of the Sirdarya region (Certificate from the Committee for the Development of Animal Husbandry and Veterinary Medicine of the Republic of Uzbekistan N02/23-2263 dated December 14, 2021). As a result of the use of an anthelmintic drug and supramolecular complexes, after 3-4 days, complete recovery was observed in supramolecular complexes used animals.

water-soluble supramolecular complexes of albendazole were introduced in animals of the farms "Ahror Nuriddinov" and "Ergash Abdurasulov" of the Bayaut district of the Sirdarya region (Certificate from the Committee for the Development of Animal Husbandry and Veterinary Medicine of the Republic of Uzbekistan N02/23-2263 of December 14, 2021). As a result, the economic

efficiency of the use of water-soluble supramolecular complexes of albendazole in a wide range of animal husbandry has been shown.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation work is presented on 100 pages and consists of an introduction, four chapters, a conclusion, a list of used literature and appendices.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

Список опубликованных работ

List of published works

I бўлим (I часть, I part)

1. Умиров Н.С., Эсанов Р.С., Матчанов А.Д. Янги супрамолекуляр комплексларни олиш ва идентификация қилиш. // Ўзбекистон миллий университети хабарлари. 2021, [3/2], ISSN:2181-7324. -№ 3. С. 327-331. (02.00.00. № 12).
2. Умиров Н.С., Абдурахмонова У.К., Бекжанов Д.Ж., Мухамедиев М.Г., Матчанов А.Д. Глицирризин кислотаси ва унинг тузларини альбендазол билан супрамолекуляр комплекслари реологик хусусиятлари. // Композицион материаллар. Илмий-техникавий ва амалий журнали. 2021. -№ 3. С. 5-9. (02.00.00. № 4).
3. Умиров Н.С., Матчанов А.Д., Эсанов Р.С., Эгамова М.К. Супрамолекулярные комплексы альбендазола и их биологическая активность. // Ўзбекистон миллий университети хабарлари. 2021. [3/2/1], ISSN:2181-7324. -№ 3. С. 298-301. (02.00.00. № 12).
4. Умиров Н.С., Абдурахмонова У.К., Касимов Ш.И., Эсанов Р.С., Матчанов А.Д. Хроматографический анализ супрамолекулярных комплексов альбендазола. // Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн. ноябрь, 2021 г. Выпуск: № 11(89). С. 63-69. (02.00.00. № 2).
5. Умиров Н.С., Эсанов Р.С., Эгамова М.К., Матчанов А.Д. Новые водорасворимые супрамолекулярные комплексы альбендазола и их действие при гельминтозах. // Universum: Технические науки: электрон. научн. журн. январь, 2022 г. Выпуск: № 1(94). С. 34-38. (02.00.00. № 1)

II бўлим (II часть, II part)

6. Умиров Н.С., Менглиев М.У. Альбендазол асосида комплекслар олиш ва уларни ўрганиш. // “Табиий бирикмалардан саноат ва қишлоқ хўжалигида фойдаланиш истиқболлари” Республика илмий- амалий анжумани материаллари, 2021 йил 21-22 май Гулистон-2021. Б. 55-56.
7. Умиров Н.С., Менглиев М.У., Матчанов А.Д. Альбендазолнинг супрамолекуляр комплексларини олиш. // “Қорақалпоғистон Республикасида кимё ва кимёвий технология соҳалари ривожининг долзарб муаммолари» мавзусидаги Республика илмий-амалий анжуман материаллари, 2021 йил 24 март Қорақалпоғистон. 50-52 Б.
8. Умиров Н.С., Эгамкулова М.К., Матчанов А.Д. Глицирризин кислота монокалийли тузи асосида олинган сувда эрувчан комплекслар. // “Қорақалпоғистон Республикасида кимё ва кимёвий технология соҳалари ривожининг долзарб муаммолари» мавзусидаги Республика илмий-амалий анжуман материаллари, 2021 йил 24 март Қорақалпоғистон. 52-53 Б.

9. Умиров Н.С., Эсанов Р.С., Абдурахмонова У., Матчанов А.Д. Альбендазолнинг глицирризин кислотаси билан супрамолекуляр комплекслари ва физик-кимёвий хоссалари. // “Кимёнинг долзарб муоммолари» мавзусидаги Республика илмий-амалий анжумани материаллари, 2021 йил 4-5 февраль. Тошкент. 359 Б.
10. Умиров Н.С., Матчанов А.Д., Эгамова М.К. Глицирризин кислотаси моноаммоний тузининг альбендазол билан олинган комплексининг хроматографик тахлили. // “Кимё, озик-овқат ҳамда кимёвий технология махсулотларини қайта ишлашдаги долзарб муаммоларни ечишда инноватцион технологияларнинг ахамияти» мавзусидаги халқаро илмий-амалий конференция материаллари тўплами, 2021 йил 23-24 ноябрь Наманган-2021. 201-203 б.
11. Умиров Н.С., Матчанов А.Д., Эгамова М.К. Альбендазолнинг янги комплексларини олиш. // “Биоорганик кимёнинг долзарб муаммолари” мавзусида халқаро микёсдаги илмий ва илмий-техник анжумани материаллари, 23 ноябрь Фарғона-2021й. 471-475 Б.

Автореферат “Ўзбекистон кимё журнали” тахририятида тахрирдан
ўтказилди.

Босишга рухсат этилди: 22.06.2022 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи: 2.8. Адади 100. Буюртма № 131.

Тел (99) 832 99 79; (99) 817 44 54.

Гувоҳнома reestr № 10-3279
“IMPRESS MEDIA” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилган.
100031, Тошкент ш., Яккасарой тумани, Қушбеги кўчаси. 6-уй

