ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ

ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ

МАЛЫШЕВ МАКСИМ СВЯТОСЛАВОВИЧ

МЕДАМИН ВА АЛЬБЕНДАЗОЛНИ КАРБОКСИЛ ГУРУҲ ТУТГАН ПОЛИМЕРЛАР БИЛАН ТАЪСИРЛАШУВИНИНГ ФИЗИК-КИМЁВИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ

02.00.04 – Физик кимё
02.00.06 – Юқори молекуляр бирикмалар

КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент-2019

УДК 541.64:128.1-126:542.8 (021)

Фалсафа (PhD) доктори диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Малышев Максим Святославович
Медамин ва альбендазолни карбоксил гуруҳ тутган полимерлар билан таъсирлашувининг физик-кимёвий хусусиятлари 3

Малышев Максим Святославович
Изучение физико-химических особенностей взаимодействия медамина и альбендазола с карбоксилсодержащими полимерами ……. 21

Malishev Maksim
Study of the physico-chemical features of the interaction of medamine and albendazole with carboxyl-containing polymers .....……... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works ……..... 42

ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ

ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ

МАЛЫШЕВ МАКСИМ СВЯТОСЛАВОВИЧ

МЕДАМИН ВА АЛЬБЕНДАЗОЛНИ КАРБОКСИЛ ГУРУҲ ТУТГАН ПОЛИМЕРЛАР БИЛАН ТАЪСИРЛАШУВИНИНГ ФИЗИК-КИМЁВИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ

02.00.04 – Физик кимё
02.00.06 – Юқори молекуляр бирикмалар

КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент-2019

Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.1.PhD/K89 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Ўзбекистон Миллий университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.ik-kimyo.nuuz.uz) ва «ZiyoNET» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	**Мирзахидов Хайрулла Абдуллаевич** кимё фанлари номзоди, доцент
Расмий оппонентлар:	**Сидиқов Абдужалол Сидикович** кимё фанлари доктори, профессор
	Арсланов Шарафутдин Султанович кимё фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Тошкент фармацевтика институти

Диссертация ҳимояси Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.27.06.2017.K.01.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ соат «____» даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Университет кўчаси, 4-уй. Тел.: (+99871) 246-07-88; факс: (+99824) 246-53-21; 246-02-24, e-mail: chem0102@mail.ru).

Диссертация билан Ўзбекистон Миллий университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Университет кўчаси, 4-уй. Тел.: (+99871) 246-07-88, 277-12-24; факс: (+99871) 246-53-21; 246-02-24; e-mail: nauka@nuu.uz).

Диссертация автореферати 2019 йил «____»____ куни тарқатилди.

(2019 йил «____»____ даги___ рақамли реестр баённомаси).

Х.Т. Шарипов
Илмий даражалар берувчи бир марталик
Илмий кенгаш раиси, к.ф.д., профессор

Д.А. Гафурова
Илмий даражалар берувчи бир марталик
Илмий кенгаш илмий котиби, к.ф.д.

Х.И. Акбаров
Илмий даражалар берувчи бир марталик
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар
раиси к.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда халқ хўжалигининг турли соҳаларида қўлланилиб келинаётган кўпгина табиий ва синтетик препаратларнинг асосини полимерлар ташкил қилади. Шунинг учун бугунги кунда янги гидрофил хусусиятли функционал полимерларни синтез қилиш ва уларнинг физик-кимёвий хоссаларини текшириш бўйича кенг кўламли изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада полимерлар асосида ветеринарияда ишлатиладиган дори воситалари олишнинг янги технологияларини ишлаб чиқиш муҳим ахамиятга эга.

Бугунги кунда жаҳон миқёсида турли тармоқларда полимерларни ишлатилиш ҳажмининг кенгайиши ва ошиши сабабли сунъий полимерлар ишлаб чиқаришга талаб ортмоқда. Шу сабабли тиббий-биологик хоссаларга эга полимер комплексларни янги дори шаклларини ва макромолекуляр терапевтик тизимларни яратиш, уларни заҳарлилик даражасини камайтириш, турли ферментлар таъсирига барқарорликни ошириш ва ишлатилиш соҳаларининг кенгайтириш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда чорвачиликка ва ушбу тармоққа катта зарар етказаётган касалликларни даволаш ва профилактика қилиш воситаларини амалиётга жорий этиш муаммосини ечишга алоҳида эътибор қаратилган. Мазкур йўналиш бўйича юқори самарали дори препаратларини олиш ва уларни ветеринарияда қўллашнинг илмий асосларини ишлаб чиқиш борасида маълум натижаларга эришилган. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида[1] «маҳаллий хомашё ресурсларини чуқур қайта ишлаш асосида юқори қўшимча қийматли тайёр маҳсулот ишлаб чиқариш, принципиал жиҳатдан янги маҳсулот ва технология турларини ўзлаштириш, шу асосда ички ва ташқи бозорларда миллий товарларнинг рақобатбардошлигини таъминлаш» бўйича муҳим вазифалари белгилаб берилган. Бу борада, жумладан, эхинококкозга қарши ўзига хос таъсирга эга ва заҳарлилиги паст импорт ўрнини босувчи гельминтга қарши арзон препаратлар яратиш ва амалиётга тадбиқ этиш катта аҳамият касб этади.

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

---

[1] Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» фармони.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VII. «Кимёвий технологиялар ва нанотехнологиялар» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунда полимерларнинг турли органик моддалар билан ўзаро таъсирлашув термодинамикаси ва кинетикасини тадқиқ этиш ва ушбу полимер тизимларини қўллашга оид илмий-тадқиқот ишлари жадал ривожлантирилмоқда. Бу борада Н.А. Платэ, В.А. Кабанов, Г.В. Самсонов, А.Б. Зезин, Е.Ф. Панарин, Х.У. Усманов, Й. Чен, М. Фукуде, А. Ёшиде, Б.А. Жубанов, Е.А. Бектуров, Е. Орбан, Дж. Маттеус, С. Грунер, Т. Ешиоке, М.Огате, Т. Сузукеларнинг хизмати катта. Бошқа илмий мактаблар олимларининг ҳам улушлари салмоқлидир. Ушбу йўналишда мамлакатимизнинг йирик олимлари – Х.У. Усманов, К.С. Ахмедов, М.А. Асқаров, С.Ш. Рашидова, У.Н. Мусаев ва уларнинг шогирдлари томонидан олинган илмий натижалар республикамиз тармоқ ва соҳаларида кенг қўлланилмоқда.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Миллий университети илмий-тадқиқот ишлари режасининг НТП-10 «Маҳаллий табиий ва синтети хомашё асосида янги доривор воситаларни яратиш ва ишлаб чиқаришнинг юқори самарали технологиясини ишлаб чиқиш», КА-11-004 «Альбендазолнинг карбоксилтутган табиий ва синтетик полимерлар билан ўзаро таъсирлашувининг айрим хусусиятларини тадқиқ этиш» мавзуларидаги амалий лойиҳалар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади медамин ва альбендазолнинг карбоксилтутган полимерлар билан полимер комплексларини олиш ҳамда уларнинг физик-кимёвий хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

полиметакрил, полиакрилоилгликол, полиметакрилоилгликол, пекта кислоталари, шунингдек пектиннинг медамин гидрохлорид, альбендазол гидрохлорид билан полимер комплексларини олишнинг физик-кимёвий хусусиятларини аниқлаш;

полимер ташувчилари ва органик аминлар орасидаги электростатик ва умумий боғланиш қонуниятларини тадқиқ этиш;

тадқиқ этилаётган полимер кислоталарнинг доривор бирикмалар билан ўзаро таъсирлашувидаги конформацион ўзгаришларни аниқлаш;

дифференциал микрокалориметрия усули ёрдамида полимер кислоталари ва медамин орасидаги ўзаро таъсирлашув жараёнида термодинамик функцияларнинг ўзгаришини аниқлаш;

полиметакрил, полиакрилоилгликол кислотлари асосидаги гидрогелларнинг медамин ва альбендазол гидрохлоридларини сорбциялаш

жараёнининг термодинамик кўрсаткичларини аниқлаш;

медаминни унинг полимер комплекслари таркибидан ажралиб чиқиш кинетикасини компонентларнинг нисбатлари, pH ва ликвацияловчи муҳитлар ион кучининг турли қийматларида аниқлаш;

медамин ва альбендазол полимер комплексларининг эхинококка қарши фаоллигини тадқиқ этиш.

Тадқиқотнинг объекти альбендазол гидрохлорид, медамин гидрохлорид, полиакрилоилгликол, полиметакрилоилгликол, полиметакрил кислоталари, пектин, пекта кислотаси, «Медапек» («Карпек») ветеринария воситаси, медамин гидрохлорид ва альбендазолнинг тадқиқ этилаётган полимерлар билан поликомплекслари ҳособланади.

Тадқиқотнинг предмети: иммобилизация, кимёвий модификация, боғланиш жараёнлари ва сорбциянинг термодинамикаси ва кинетикаси, олинган полимер тизимларни идентификациялаш ва физик-кимёвий хоссалари, десорбция, фармакологик хоссалар.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларда потенциометрик титрлаш, вискозиметрия, ИҚ- ва УБ-спектроскопия, дифференциал калориметрия ва бошқа физик-кимёвий усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор медамин гидрохлориднинг пектин, пекта кислотаси, полиакрилоилгликол, полиметакрилоилгликол ҳамда альбендазолни пектин, полиметакрил ва пекта кислоталари билан полимерлар комплекслари олинган;

полимерларни медамин ва альбендазол билан боғланишини электростатик ҳамда бошқа нисбатан кучсиз турли таъсирлашувлар орқали амалга ошиши аниқланган;

пектин ва акрилоилгликол кислотаси гидрогелларига медамин ҳамда альбендазол гидрохлоридининг ютилиши асосида олинган полимер дори шаклларининг пролонгация хоссасига эга бўлиши исботланган;

илк бор медамин гидрохлориднинг пектин ва пекта кислотаси билан полимер комплекслари шаклида эхинококкозга қарши фаолликка эга бўлиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

маҳаллий хомашёлар асосида гельминтга қарши воситалар-медамин ва альбендазолнинг янги полимер дори шаклларини олишнинг илмий асослари ишлаб чиқилган;

медамин гидрохлоридни полимер шаклининг таъсирини узайтириш имконияти ва манзилли етказиш мумкинлиги аниқланган;

медамин ва альбендазолнинг янги полимер дори шакллари ветеринария амалиётида альвеоляр ларвал эхинококкозга қарши даволаш ва профилактик воситалар сифатида қўллаш мумкинлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Асосий илмий ҳолатлар, хулосалар потенциометрия, вискозиметрия, микрокалориметрия, ИҚ- ва УБ-спектроскопия каби замонавий физик-кимёвий тадқиқот усулларидан

фойдаланиб олингани билан асосланади. Диссертация ишининг хулосалари математик статистика усуллари ёрдамида қайта ишланган тажриба натижаларига асосланиб қилинган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти медамин ва альбендазолнинг полимер комплексларини ҳосил бўлишида компонентларнинг нисбатлари дори моддалар билан полимерлар орасидаги кимёвий боғларнинг табиати, уларда бўлиши структуравий ўзгаришларга ташқи муҳитнинг таъсири, жараёнларнинг термодинамик параметрларини аниқланиши ва улар асосида самарали препаратлар яратилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти медаминнинг эхинококкозга қарши юқори фаолликка эга янги полимер дори шаклларини ишлаб чиқаришнинг технологик йўриқномалари ва техник шартларини ишлаб чиқилганлиги билан белгиланади. Бундай полимер дори шакли йирик шохли қорамолнинг энг хавфли касалликларидан бири бўлган альвеоляр ларвал эхинококкозга қарши кураш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Медамин ва альбендазолни янги полимер дори шаклларини синтезлаш ва уларнинг хоссаларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

қишлоқ хўжалик молларининг гельминтоз касаллигини даволашда қўлланиладиган 2,5% «Медапек» («Карпек») учун ишлаб чиқилган техник шартлар «Ўзстандарт» агентлиги томонидан рўйхатга олинган (Ts 035354400-027:2016). Натижада медаминнинг эхинококкоз ва гельминтозга қарши заҳарлилиги кам бўлган янги полимер доривор шаклини яратиш имконини берган;

антигельминт хоссали «Медапек» («Карпек») препаратини ишлаб чиқариш бўйича технологик йўриқнома Ўзбекистон Республикаси қишлоқ ва сув хўжалиги вазирлиги томонидан тасдиқланган (ТИ 03535440-027:2017). Натижада ветеринария амалиётида ишлатилаётган импорт ўрнини босувчи янги препаратлар олиш имконини берган;

медамин асосидаги янги полимер комплексларидан ФА-А11-Т193 рақамли «Эхинококкоз ва бошқа хавфли гельминтоз касалликларга қарши «Медапек» («Карпек») юқори самарали дори воситаларни ишлаб чиқариш технологиясини яратиш» фундаментал лойиҳасида эхинококкоз ва бошқа хавфли гельминтоз касалликларга қарши препарат олишда фойданилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2018 йил 4 декабрдаги 4/1255-3169-сон маълумотномаси). Натижада янги ветеренария препарати олишнинг технологик регламентини ишлаб чиқиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 20, жумладан 5 та халқаро ва 15 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 29 та илмий иш чоп этилган. Шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан докторлик

диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан 1 таси хорижий ва 3 таси республика журналларида нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертациянинг таркиби кириш, олтита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, унинг объекти, предмети ва усуллари аниқланган, Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатиб берилган, диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи, муаммонинг ўрганилганлик даражаси келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, уларнинг ишончлилиги асосланган, натижаларни амалиётга жорий этиш бўйича қисқача маълумот берилган, ишнинг апробация натижалари, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Қуйи молекуляр моддаларнинг полимер композициялари: ҳосил бўлишининг физик-кимёвий хусусиятлари, хоссалари, қўлланилиши»** деб номланган **биринчи бобида** қуйи молекуляр доривор моддаларнинг полимерлар билан боғланиши хусусиятлари ҳамда полимерларни биологик фаол бирикмалар билан модификациялашда қўлланиладиган усуллар тўрисидаги адабиётлар маълумотлари таҳлили келтирилган. Тиббиёт ва фармакопеяга мўлжалланган полимерларга қўйиладиган талаблар баҳоланган, ушбу мақсадларда синтетик ва табиий полимерларни қўллашнинг принципиал имкониятлари кўрсатиб берилган. Полимер ташувчилар ва доривор моддалар орасидага таъсирлашув негизида ётадиган ҳодисалар ўрганилган, бундай таъсирлашувларнинг мураккаб табиатга эга эканлиги кўрсатиб берилган. Ветеринарияда қўлланиладиган препаратларнинг доривор хусусиятлари, эрувчанлиги, йўналтирилган таъсири, таъсир муддатини узайтириш ва бошқа кўпгина хоссаларини яхшилаш мақсадида ишлатиладиган қатор кимёвий ва физикавий модификациялаш усуллари келтирилган. Адабиётларнинг танқидий таҳлили гельминтга қарши ветеринария препаратларини модификациялашдаги муаммоларни ечишнинг энг фойдали усули табиий ва синтетик полимер кислоталар воситасида «юмшоқ» кимёвий модификациялаш ҳисобланишини кўрсатди.

Диссертациянинг **«Медамин ва альбендазол асосида олинган полимер комплексларининг физик-кимёвий тадқиқотлари»** деб номланган **иккинчи бобида** потенциометрик, вискозиметрик, ИҚ- ва УБ-спектроскопик тадқиқотлар натижалари кўриб чиқилган. Бобнинг бошида тадқиқот объектларини танлаш асосланган. Модификациялаш учун

ветеринария амалиётидан кенг маълум альбендазол ва медамин препаратлари, фармацияда доривор воситаларни модификациялашда кенг қўлланиладиган полиметакрил кислотаси каби полимер ташувчилар, ўзини яхши намоён қила олган детоксикациялаш хусусиятига эга бўлган дори ташувчилари – табиий полисахаридлар: пектин ва пекта кислотаси, шунингдек дориларни хасталанган органларга манзилли етказишда «ақлли» функцияни бажара оладиган янги pH – сезгир полимерлар: полиакрилоилгликол ва полиметакрилоилгликол кислоталари танлаб олинди. Потенциометрик титрлаш натижаларига асосланиб медамин ва полимерлар орасидаги таъсирлашув муҳит pHнинг оз миқдорда пасайиши билан бориши, бу эса П- СООН + МедаминН$^+$ = П- СОО$^-$МедаминН$^+$ + Н$^+$ схемаси бўйича протонларнинг ажралиши билан изоҳланиши кўрсатиб берилди, дори ва полимер ўртасида ҳосил бўлган туз кўприклари сони эса реакцияда ажралиб чиққан протонлар сонига қараб ҳисобланди. Медамин ва полимерлар орасидаги электростатик боғланиш кўрсаткичлари ҳисобланди. Электростатик боғланиш кўрсаткичи (θ) тўғридан тўғри поликислотанинг табиатига боғлиқ бўлиши кўрсатиб берилди. Бунда букилувчанлик, банд қилинмаган фаол марказлар сони, pHга сезгирлик ва бошқа кўрсаткичлар ҳал қилувчи рол ўйнайди. Шунингдек медаминнинг поликислоталар билан таъсирлашуви pHнинг кичик оралиғида кечиши, бу эса комплекс ҳосил бўлиш жараёни кооператив характерга эганлигидан далолат бериши аниқланди. Альбендазол ҳолатида ўзгачароқ ҳисоблаш усули қўлланилди. Боғланиш сув-спиртли муҳитда олиб борилганини эътиборга олиб, ажралиб чиққан протонларнинг бир қисми эритувчи – этанол томонидан ютилиши тахмин қилинди. Шу сабабли θ кўрсаткичини ҳисоблашда эритувчининг таъсирини айириб ташлаш таклиф этилди. Олинган натижалар ҳаттоки кичик нисбатларда ҳам боғланмаган медамин ва альбендазолнинг улуши борлигини кўрсатди, яъни системада динамик мувозанат кузатилади, полимер занажирларидаги гуруҳларнинг ҳаммаси ҳам таъсирлашувда иштирок этмайди. Жуда кўп адабиёт манбалари ионоген полимерлар ва протонлашган дори молекулалари орасидаги таъсирлашувнинг гидрофоб таъсирлар ва водород боғлари тизимини пайдо бўлиши оқибатида мураккаблашувини тасдиқлайди. Ушбу таъсирларнинг мавжудлигини кўрсатиш учун вискозиметрик тадқиқотлар олиб борилди.

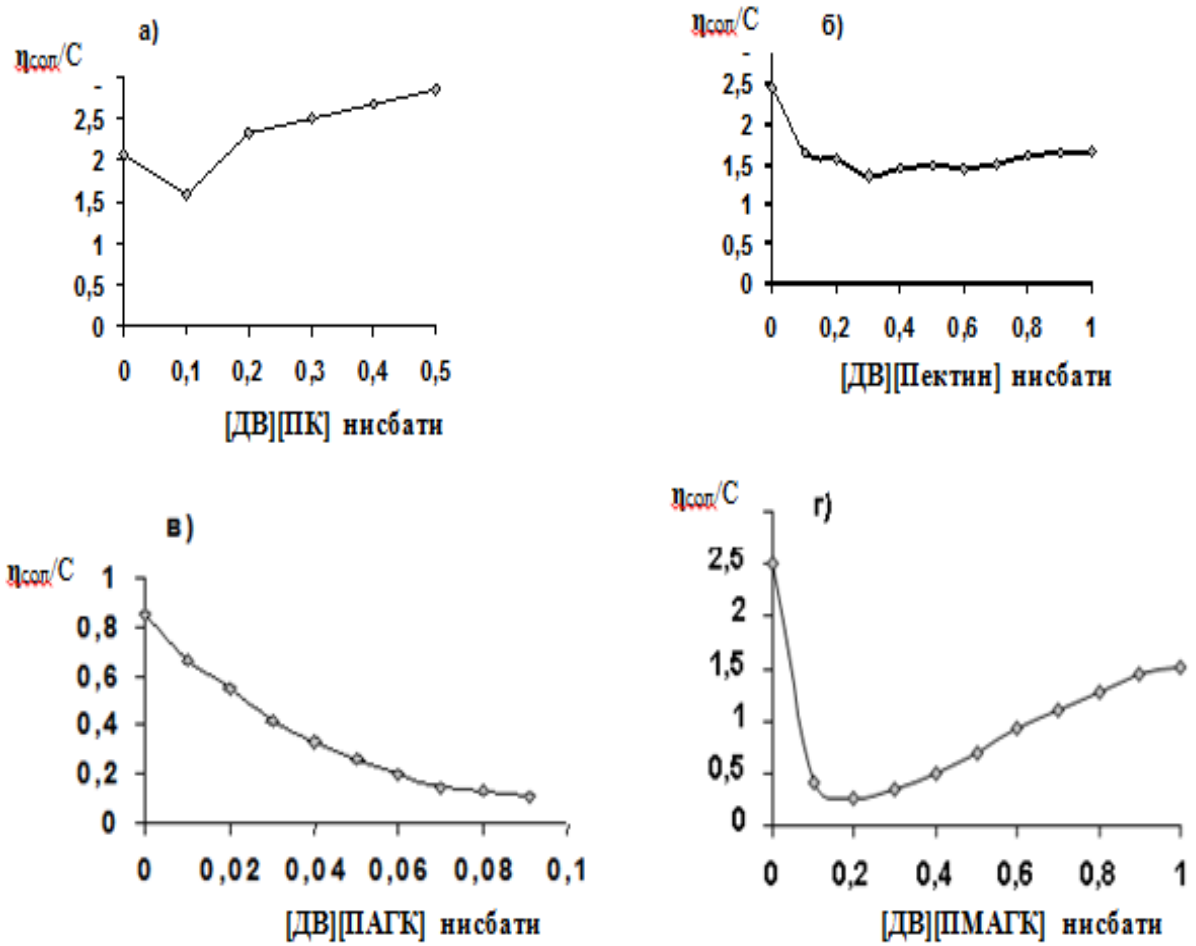
Боғланишнинг иккала тури ҳам полимер комплекси макромолекуласи конфонмациясига турлича таъсир кўрсатади: ион боғланиш макромолекулаларнинг ихчамлашишига, гидрофоб боғлар эса, аксинча, полимер молекуласининг ўзаги билан боғланган бир хил зарядланган дори молекулаларининг ўзаро итарилишига олиб келади.

Тадқиқотда полимерларнинг дорилар билан турлича таъсирлашуви кўрсатиб берилди. Масалан (1-расм) пекта кислотаси ҳолатида [ДМ]/[Полимер] нисбати 0,5 дан ошганда системада водород боғлар тизимининг ҳосил бўлиши билан борадиган гелланиш кузатилиб, бу ҳолат пектин билан реакцияда юзага келмайди.

ПАГК ва ПМАГК pH-сезгир полимерлар бўлгани учун кутилган натижани намоён қилди. ПАГК нинг медамин билан таъсирлашув ҳолатида чўкма ҳосил бўлиб, нисбатни янада оширганда эримайди. Бунда конформацион ўтиш кузатилади. ПМАГК билан таъсирлашганда гидрофоб метил гуруҳининг мавжудлиги туфайли нисбат ошганда полимер комплекси молекуласи ёйилади. Буни вискозиметрия натижалари ҳам тасдиқлайди.

Вискозиметрик усул ёрдамида полимер комплекс конформациясига ҳарорат ва эритманинг ион кучи каби турли омилларнинг таъсири тадқиқ этилди. Тадқиқ этилаётган барча жуфтликларда турли ҳароратларда конформацион ўтишлар мавжудлиги кўрсатилди. Масалан, альбендазолнинг ПМАК билан полимер комплексининг келтирилган қовушқоқлиги экстремал характерга эга бўлиб, гидрофоб таъсирлар туфайли конформацион ўтишнинг борлиги билан изоҳланади.

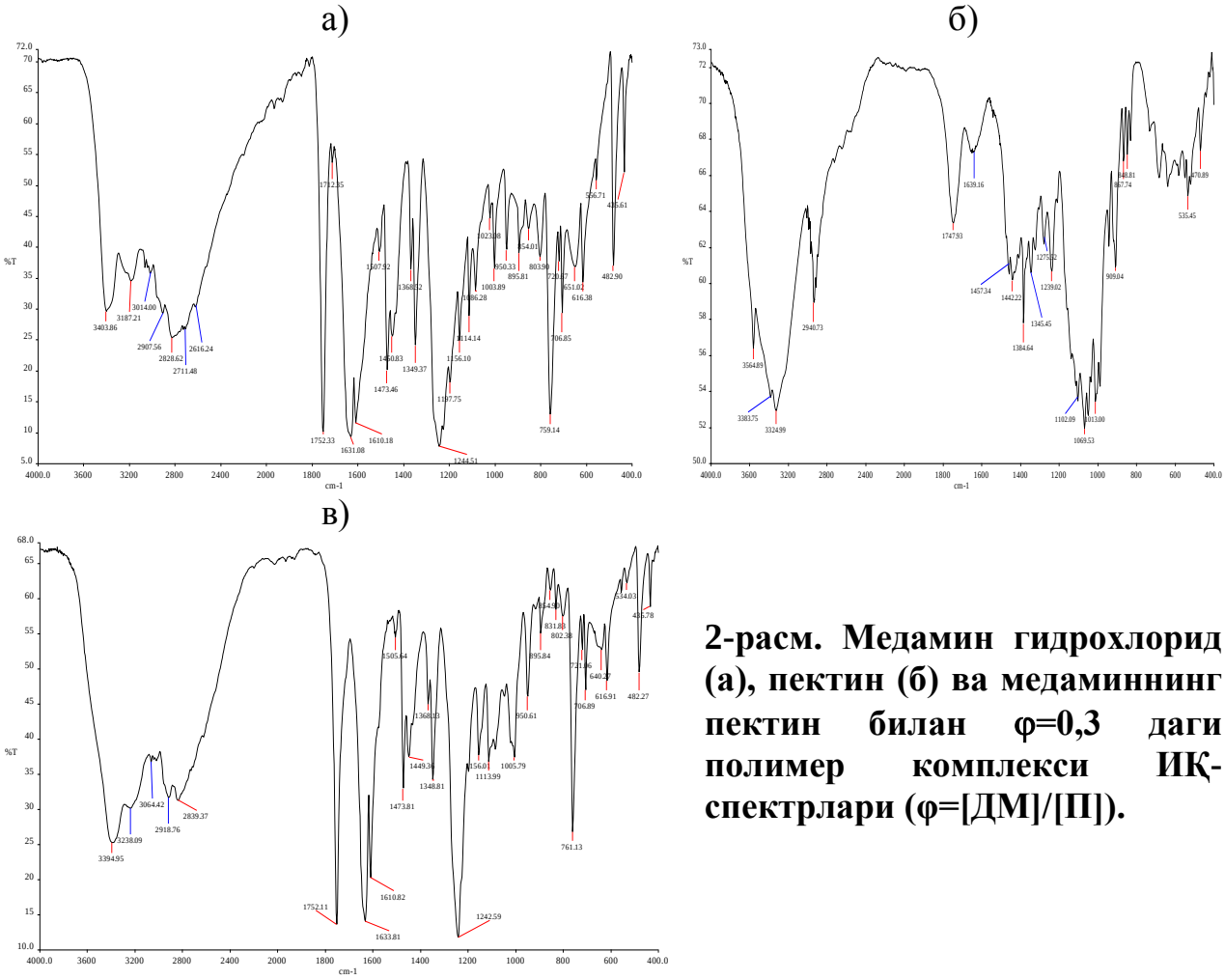
Органик дори моддаси структурасининг боғланиш жараёнида ўзгариши ҳақидаги баъзи маълумотларни поликомплексларнинг тузилишини ИҚ- ва УБ-спектроскопия усуллари ёрдамида олиш мумкин.



1-расм. Медаминнинг пекта кислотаси (а), пектин (б), ПАГК (в) ва ПМАГК (г) билан полимер комплекслари эритмалари келтирилган қовушқоқликларининг компонентлар нисбатларига боғлиқлиги (ҳарорат – 298 К)

Пектиннинг медамин билан полимер комплекси ИҚ-спектрини тоза медамин ва пектин билан солиштирганда (2-расм) 1600-1640 см$^{-1}$ соҳада 1610 ва 1631 см$^{-1}$ да иккита ютилиш полосалари кузатилиб, улар медаминнинг биринчи ва иккинчи амидларига мос келади ва амид гуруҳининг деформацион ва валент тебранишлари билан тушунтирилади.

Медаминнинг ИҚ-спектрида 1280-1230 см$^{-1}$ ва 1280-1350 см$^{-1}$ соҳаларда 1244 см$^{-1}$ ва 1349 см$^{-1}$ да ютилиш полосалари кузатилади. 759 см$^{-1}$ даги соҳа қўшалмашинган бензолдаги С-Н боғнинг деформацион тебранишларига мос келади. Шунингдек 2500-3500 см$^{-1}$ соҳадаги, яъни 2616, 2711, 2828 см$^{-1}$ да ютилиш полосалари гидрохлоридли аминларга боғланади. Бундан ташқари 1752 см$^{-1}$ да ютилиш полосаси кузатилиб, уни медамин молекуласининг метоксил гуруҳи билан боғланган амиднинг карбонили билан тушунтирилади. Пектиннинг ИҚ-спектрида 1639 см$^{-1}$ да карбоксил гуруҳига хос кам интенсивликка эга полоса, 1747 см$^{-1}$ да карбоксил гуруҳи карбонига тегишли бўлган ўртача интенсивликка эга полоса кузатилади. 2900-3600 см$^{-1}$ ораликда 3324 см$^{-1}$ соҳадаги кенг полоса карбоксил ионига (– COO^{-}), 3383 см$^{-1}$ соҳада боғланган гидроксилга, 3564 см$^{-1}$ да эркин гидроксилга тегишлидир.



2-расм. Медамин гидрохлорид (а), пектин (б) ва медаминнинг пектин билан φ=0,3 даги полимер комплекси ИҚ-спектрлари (φ=[ДМ]/[П]).

Пектиннинг ИҚ-спектрида фарқли равишда полимер комплекси спектрида 3000-3500 $см^{-1}$ оралиқда ютилиш полосалари интенсивлигининг камайиши ва полосанинг торайиши кузатилади, бу эса комплекс таркибига медамин молекуласининг кириш ҳисобига пектиннинг – ОН ва – СООН гуруҳлари ҳосил қилган водород боғларининг узилишидан далолат беради. Карбоксилат ионнинг ютилиш соҳаси кам частотали 2927 $см^{-1}$ соҳага силжийди, карбоксил гуруҳининг карбонилига тегишли 1639 ва 1747 $см^{-1}$ соҳалардаги полосалар медаминнинг амид гуруҳлари билан тўсилади ва 1638 ва 1611 $см^{-1}$ соҳаларда янги полосалар ҳосил қилади.

Полимер комплекси ИҚ-спектрида гидрохлоридли амин гуруҳига тегишли ютилиш полосалари кузатилмади. Юқоридагилардан шуни хулоса қилиш мумкинки, комплексдаги пектин ва медаминнинг алоҳида функционал гуруҳларига тегишли бўлган ўзига хос ютилиш частоталарининг силжиши медаминнинг протонлашган гуруҳи билан пектиннинг диссоциланган гуруҳлари орасида полимер комплекси молекуласининг ҳосил бўлиши билан борадиган боғланиш борлигини кўрсатади.

Янада кўпроқ маълумот олиш мақсадида барча тадқиқ этилаётган нисбатлар учун спектрлар олинди. Полимер комплексининг турли нисбатлар учун ИҚ-спектрлари миқдорий равишда полимер комплексининг массаси 250 мг KBr билан таблеткасида ўлчанди. Полимер комплексида медамин улушининг ортиб бориши билан гидрохлоридли амин гуруҳига 2600-2850 $см^{-1}$ оралиқдаги ютилиш полосаси интенсивлиги доимий равишда ортиб бориб, полимер гидроксил гуруҳининг ютилиш полосасини тўсади. Аммо таъкидлаш жоизки, полимер комплексида медамин миқдорининг ортиши билан 2940 $см^{-1}$ соҳада карбокислат ионнинг ютилиш полосаси (пектин спектрида) монотон равишда 2907 $см^{-1}$ гача паст частотали соҳага силжийди (комплекс спектрида φ=0,9). Поликомплексда ДМ улушининг ортиши билан 1639, 1610 $см^{-1}$ амид I ва II полосаларининг интенсивлиги камайиб, шунингдек 1012, 1102 $см^{-1}$ соҳаларда пектиннинг С-О-С эфир гуруҳлари ютилиш интенсивлиги пасаяди Бу эса гидрофоб таъсирлашувларнинг юзага келиши билан изоҳланади ва олдинроқ бажарилган тадқиқотларда кўрсатиб берилганди. Бошқа муҳим характеристик ютилиш полосалари амалий жиҳатдан ўзгаришсиз қолади, медамин билан пектиннинг доривор модданинг структурасини бузмаган ҳолда юмшоқ таъсирлашувидан далолат беради.

1-жадвал

Тадқиқ этилаётган полимерларнинг медамин билан боғланиш жараёни кинетик кўрсаткичлари

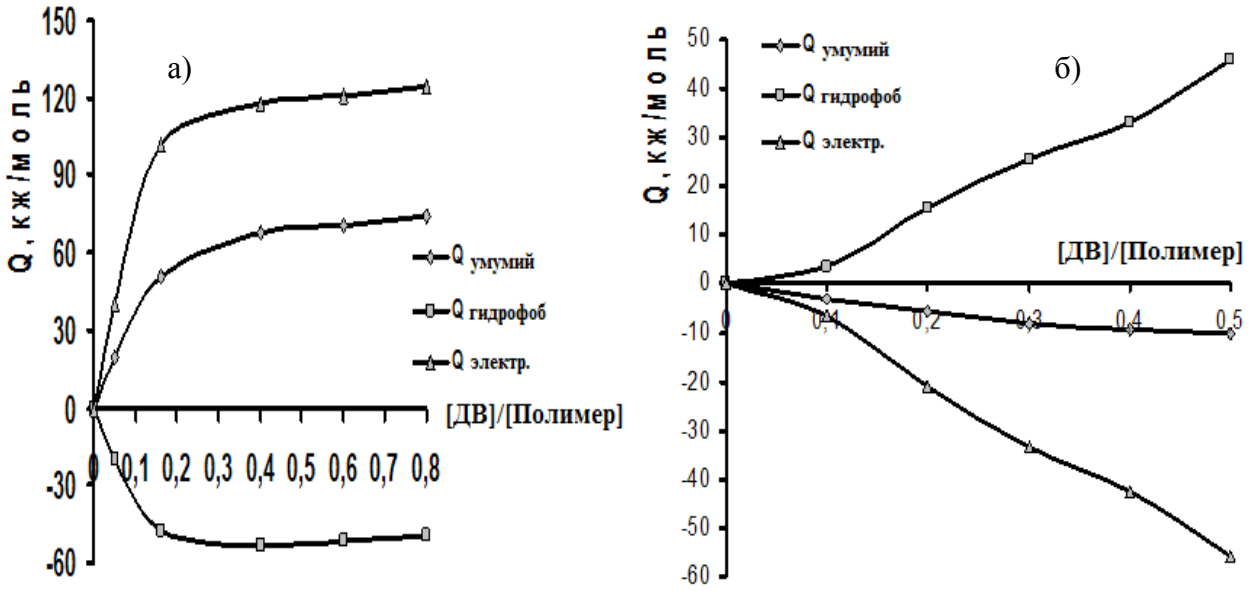
Комплекс	γ'	$К_{св}*10^4$, л/моль	σ
ПАГК + медамин	0,29	9,50	10-100
Пекта кислотаси + медамин	0,22	5,47	2 – 30
Пектин +медамин	0,26	7,69	1 – 6

Полимер комплекслари эритмалари ва медаминнинг УБ-спектрларидаги ўзгаришлар полимер кислотаси – медамин системаси ҳолатини Шварц томонидан таклиф этилган спектрал маълумотларни қайта ишлаш усули нуқтаи назаридан кўриб чиқишга имкон берди. Ушбу системаларнинг (ўрганилаётган полимерлар – медамин) ҳолати медаминнинг ютилиш максимуми (λ=281 нм) кўриб чиқилди. Шварц назариясига мувофиқ ПАГК, пектин ва пекта кислотасининг медамин билан боғланиш жараёнининг кинетик кўрсаткичлари ҳисобланди (1-жадвал).

Медаминнинг полимерлар билан боғланиши кучсиз намоён бўлган кооператив характерга эга бўлиб, ҳаттоки тўйинган комплексда ҳам боғланмаган дори молекулаларининг салмоқли улуши қолиши, бу эса жараённинг қайтар характерга эга эканлигидан далолат бериши кўрсатилди. Кузатилаётган кооператив эффектнинг сабаби, кўринишидан, медаминнинг сувда ёмон эришидир. Полимер худди эритувчининг иккинчи компоненти вазифасини бажариб, медаминнинг унга бўлган мойиллиги сувга нисбатан мойиллигидан кучлироқ бўлади. Протонлашган медаминнинг ўрганилаётган полимерлар билан таъсирлашуви мураккаб характерга эгалиги аниқланди. ПАГК мисолида жараён ажралиб чиқаётган протонларга нисбатан сезгирлик туфайли қийинлашади, чунки ПАГК pH-сезгир полимер ҳисобланади. Медаминнинг пекта кислотаси билан таъсирлашуви ҳолатида ҳам жараён водород боғларнинг ҳосил бўлиши ҳисобига мураккаблашади. Пектин мисолида эса етарлича кучли бўлган гидрофоб таъсирлашувлар ҳосил бўлади. Микрокалориметрик титрлаш, ИҚ-спектроскопия, вискозиметрия ва потенциометрия каби бошқа физик-кимёвий усуллар билан биргаликда Шварц томонидан таклиф этилган спектрал маълумотларни қайта ишлаш усули дори молекулаларининг занжирда ва полимер атрофида жойлашуви борасида қўшимча жуда қимматли маълумотлар беради.

Диссертациянинг **«Медамин ва альбендазолнинг полимер ташувчилари билан комплекс ҳосил қилиш жараёнини турли усуллар ёрдамида термодинамик тадқиқ этиш»** деб номланган **учинчи боби** боғланиш жараёнининг термодинамик кўрсаткичларини микрокалориметрик титрлаш ва сорбцион усуллар ёрдамида аниқлашга бағишланган. Усулнинг моҳияти битта компонент солинган калориметр кюветасига кам порцияли иккинчи компонент қўшилганда ажралиб чиқадиган иссиқлиқ (Q) миқдорини ўлчашдан иборатдир. Полиэлектролитларнинг қуйи молекуляр органик ионлар билан электростатик таъсирлашуви иссиқлик ажралиб чиқиши билан бориб, таъсирлашув иссиқлиги бирикаётган қарши ионнинг сонига пропорционалдир. Бошқа томондан эса, углеводород радикалларининг гидрофоб таъсирлашуви эндотермик бўлиб, ҳароратнинг кўтарилиши билан кучаяди. Натижавий иссиқлик эффектлари электростатик ва гидрофоб таъсирлашувларнинг иссиқлик эффектлари нисбати билан аниқланади. Электростатик ва гидрофоб таъсирлашувлар иссиқлик эффектлари ҳисобланди (3-расм).

Медаминнинг пектин ва пекта кислотаси билан таъсирлашув жараёни гидрофоб таъсирлашувлар воситасида мураккаблашган бўлиб, бу эса вискозиметрик тадқиқотлар билан исботланиши аниқланди. Умуман олганда пекта кислотаси мисолида комплекс ҳосил бўлиш жараёнига пекта кислотаси макрозанжири ва медамин молекуласидаги бензол ҳалқаси ўртасидаги гидрофоб таъсирлашувлар кўпроқ ҳисса қўшади.



3-расм. Пектин (а) ва пекта кислотасининг (б) медамин билан таъсирлашувлари иссиқлик эффектлари изотермалари

Кўриниб турибдики, полимер комплекснинг водород боғлар ёрдамида барқарорлашуви умумий иссиқлик эффектида гидрофоб ҳиссани кучайтиради, пектин билан таъсирлашувда эса, аксинча ион таъсирлашувлар кўпроқ ҳисса қўшади. Олинган натижалар асосида полимерларнинг медамин билан боғланишнинг термодинамик кўрсаткичлари ҳисобланди (2-жадвал).

2-жадвал

Микрокалориметрик титрлаш усули ёрдамида ҳисобланган боғланишнинг кинетик ва термодинамик кўрсаткичлари (T= 304 К, [$C_{полимер}$]= 1%, [$C_{ДМ}$]= 1%)

Комплекс	n	$K_{св}$, л/моль	ΔG^0, Дж/моль	ΔH^0, Дж/моль	ΔS^0, Дж/моль*К
Пект.кислотаси+ медамин	0,615	18737,3	-24860	12900	-124,21
Пектин+медамин	0,356	29611,4	-26021	-19948	-19,904

Пектиннинг протонлашган медамин билан боғланиш жараёни энтальпиянинг (ΔH^0) ва энтропиянинг (ΔS^0) манфий қийматлари билан боради. Компонентларнинг электростатик таъсирлашув ёрдамида

аниқланадиган боғланиш константаси сезиларли даражада катта. Шу билан биргаликда энтальпия – жараённинг гидрофоб ташкил этувчисига кучли таъсир этадиган кўрсаткич ҳам кучаяди, шунингдек система энтропиясининг камайиши кузатилади. Энтропиянинг бундай камайиши киритилаётган протонлашган медамин ионлари таъсирида макромолекула ўрамларида молекулаларо структураларнинг ҳосил бўлиши билан боғлиқдир. Пектиннинг медамин билан боғланиши электростатик таъсирлашув ҳиссасининг кўпроқ эканлиги билан изоҳланади, чунки энтальпия ва энтропиянинг катта ўзгаришида кинетик кўрсаткичларнинг юқорилиги билан характерланади.

Медаминнинг пекта кислотаси билан таъсирлашувида тамомила ўзгача ҳолат кузатилади. Энтропиянинг нисбатан юқори қийматларида кинетик кўрсаткичлари деярли икки марта кичик ва энтальпия омилининг мусбат улуши унча катта эмас. Медаминнинг пекта кислотаси билан комплекс ҳосил бўлиш жараёнида энтропиянинг ортиши, афтидан, пекта кислотаси макромолекуласининг амин билан гидрофоб боғланишида полимер ва дорининг гидрат қобиқчаларининг бузилиши, шунингдек қуйи молекуляр кислотанинг сиқиб чиқарилиш билан боғлиқдир. Аммо бунда ион таъсирлашувларнинг ижобий ҳиссасини полимер молекуласининг очилиши ва гидрофоб таъсирлашувлар каби эндотермик жараёнлар босиб кетади.

3-жадвал

АГК асосидаги гидрогелларда медамин гидрохлориднинг сорбцияси термодинамик кўрсаткичлари

T, K	n	$K_{св}$, л/моль	ΔG^0, Ж/моль	ΔH^0, Ж/моль	ΔS^0, Ж/моль*К
296	0,08	10405	-23676	-44988	-72,5
303	0,11	14416	-24109	-45925	-72,5
308	0,12	21013	-24486	-46662	-72,5

Диссертацияда сорбция изотермалари асосида Ленгмюр-Клотц усули ёрдамида медамин гидрохлорид ва альбендазол гидрохлориднинг полимерларда сорбцияланиши термодинамик кўрсаткичлари ҳисобланди (3- ва 4-жадваллар).

Медамин гидрохлориднинг полиакрилоилгликол кислотаси асосидаги гидрогелида сорбцияси ўз-ўзидан боради, бунга система энтропияси ва энтальпиясининг камайиши билан биргаликда эркин энергия ўзгаришининг манфий қиймати далолат беради. Энтальпиянинг камайиши протонлашган медамин молекулалари билан полимер занжиридаги диссоциланган гуруҳлар ўртасида юзага келадиган ионли таъсирлашувларга боғлиқ.

Энтропиянинг камайиши, фикримизча, медаминнинг гидрофоб ҳалқалари ва полимер занжирининг гидрофоб қисмлари ўртасида таъсирлашувлар билан изоҳланади. Энтропиянинг камайишига асосий занжир билан медаминнинг боғланган ва боғланмаган молекулаларининг

таъсирлашуви ҳам ҳисса қўшади. Аммо энтальпиянинг кучли камайиши умумий иссиқлик эффектига ион таъсирлашувлар кўпроқ ҳисса қўшишидан далолат беради, бу эса боғланиш кўрсаткичларининг кинетик қийматлари ва уларнинг ҳароратнинг кўтарилиши билан ортиши исботланади.

4-жадвал

Альбендазол гидрохлориднинг пектин асосидаги гидрогелларда сорбциясининг термодинамик ва кинетик кўрсаткичлари

Комплекс таркиби	T, K	n	$K_{св}$, л/моль	ΔG^0, Ж/моль	ΔH^0, Ж/моль	ΔS^0, Ж/моль* K
Пектин+ альбендазол	298	0,396	44033,47	-26492,677	-42314,41	-53,093
	303	0,367	36671,68	-26471,144	-42558,33	
	313	0,395	19746,96	-25739,171	-42357,35	
Пект. к-таси +альбендазол	298	0,392	78322,02	-27919,918	-32888,47	-16,673
	303	0,383	48076,92	-27158,193	-32210,11	
	313	0,396	39603,96	-27550,573	-32769,22	
ПМАК+ альбендазол	293	0,774	2579,31	-19134,79	-48762,95	-101,123
	303	0,709	4705,43	-21301,86	-51941,22	
	313	0,136	678,88	-16969,48	-48620,04	

Гидрогелда альбендазол гидрохлориднинг сорбцияланиш жараёни ўз-ўзидан боради. Буни эркин энергиянинг ва система энтропиясининг манфий қиймати кўрсатиб турибди, бу системанинг ичида тартибланишнинг вужудга келиши билан боғлиқ. Энтальпиянинг камайиши, афтидан, протонлашган альбендазол молекулалари ва полимер занжиридаги диссоциланган гуруҳларнинг ўзаро ион таъсирлашувлар ҳиссасининг кўплиги билан тушунтирилади. Альбендазол гидрохлориднинг полиметакрил кислотаси билан таъсирлашуви мисолида система энтропиясининг кучли камайиши, кўринишидан, таъсирлашув жараёнида системанинг тартибланиши билан тушунтириш мумкин. Бу альбендазолнинг гидрофоб ҳалқалари ва полимер молекуласи қисмининг гидрофоб таъсирлашувлар ҳиссасининг кўплиги ҳисобига системанинг тартибланишини кўрсатади. Қолган ҳолларда энтальпиянинг кучли ортиши умумий иссиқлик эффектида ион таъсирлашувлар ҳиссасининг кўплигидан далолат беради. Энтропиянинг камайишига альбендазолнинг асосий занжир билан боғланиб бўлган ва эркин молекулалари орасидаги таъсирлашув ҳам таъсир этади.

Диссертациянинг **«Медаминни унинг полимер комплексларидан турли модел шароитларда десорбцияланиши»** деб номланган **тўртинчи боби** десорбцияланиш жараёнига полимер комплексларидаги компонентларнинг нисбатлари, pH ва ион кучининг турли қийматлари, шунингдек ликвацияловчи муҳитнинг турли ҳароратларининг таъсирини тадқиқ этишга бағишланган. Санаб ўтилган омиллар медаминнинг ярим

ўтказгич мембрана орқали ташқи қобиққа диффузияланиш вақтига таъсир ўтказиши аниқланди. Ажралиб чиққан доривор модданинг миқдори комплексларда полимернинг нисбий улушининг ортиши билан камаяди. Бу барча ўрганилган полимер – доривор модда вариантларида ўринлидир. Ҳароратнинг ортиши билан медамин молекуласининг ҳаракатчанлиги ортади ва шу сабабли улар полимер занжиридан осонлик билан ажралади. Медаминнинг ташқи қобиққа диффузияси ошқозонни моделлаштирадиган муҳитда (pH 1,1) анча тезроқ боради ва пекта кислотали поликомплекслар учун 5 соатда 35 %ни ва пектинли поликомплекслар учун 5 соатда 45 %ни ташкил этади. Ичак муҳитини моделлаштирадиган шароитда (pH 7,8) десорбцияланиш жараёни сезиларли равишда секин боради ва пекта кислотаси ва пектин поликомплекслари учун мос равишда 5 соатда 23,4 % ва 35 %ни ташкил этади. Бундай ҳолат ликвацияловчи муҳит pHнининг пасайиши полимер макромолекуласидаги карбоксил гуруҳларнинг диссоциланишининг қийинлашиши, бир хил зарядли пекта кислотаси ва пектин полианионлари умумий зарядининг камайиши ва занжирнинг нисбатан ихчамлашиши билан тушунтирилади. Макромолекулаларнинг ўзини бундай тутиши натижасида ички қобиқда бир хил зарядланган протонлашган медамин молекулалари сони кўпаяди ва улар осонлик билан мембрана орқали диффузияланади.

Ичак муҳитини моделлаштирувчи шароитларда (pH 7,8) пекта кислотаси ва пектиннинг медамин билан полимер комплекслари бузилади. Медаминнинг протонлашган молекулалари ишқорий муҳитда чўкмага тушади ва диализатор деворлари ва мембранада чўкиб қолади, шу сабабли унинг диффузияси бундай шароитларда қийинлашади. Аммо тирик организм шароитида (pH 7,8) ичакка тушган медамин шиллиқ парда сиртида чўкади ва секин-аста сўрилади ҳамда шу тахлитда қонда медаминнинг концентрациясини маҳаллий ортишига сабаб бўлади. Тахмин қилиш мумкинки, медаминнинг пектин ва пекта кислотаси билан полимер комплекслари йўналтирилган таъсирга эга бўлиши мумкин.

Диссертациянинг **«Медаминнинг қўллаш учун энг юқори истиқболли полимер комплексларининг фармакологик хоссалари»** деб номланган **бешинчи боби** медаминнинг поликислоталар билан олинган комплексларининг фармакологик тадқиқотларига бағишланган. Тажрибалар уларнинг специфик фаоллигини дастлабки модда билан солиштирган ҳолда олиб борилди. Полимер ташувчисининг медаминнинг полимер формаларининг эхинококка қарши фаоллигига таъсирини баҳолаш турли ихтисослаштирилган ташқилотларда олиб борилди.

Медаминнинг полиметакрил кислотаси билан комплекси олинди ва синовдан ўтказилди. ПМАК + медамин полимер комплекси Trichocephalus muris гельминтлари билан касаллантирилган оқ каламушларда синаб кўрилди. Ушбу фармакологик синовлар Россия Федерацияси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Е.А.Марциновский номидаги Тиббий паразатология институтида олиб борилди. Ҳайвонларни кесиб кўриш ва кўричакда

аниқланган паразитларнинг сони мазкур полимер комплексининг юқори самарали эканлигини кўрсатди. Полимер комплексининг 2,5 %ли эритмаси қўлланилганда ҳам экстенсив, ҳам интенсив самарадорлик полимер комплексининг концентрациясига боғлиқ бўлади. Тадқиқотлар шунингдек б.ф.д. Пак Ден Сун раҳбарлигидаги Ўзбекистон Республикаси «Республика ҳайвонларнинг ўта хавфли касалликлари ихтисослаштирилган лабораторияси»да ҳам олиб борилди. Бу тадқиқотлар яхши натижалар кўрсатди ва медаминнинг пектин билан полимер комплекси ишлаб чиқаришга ва ҳайвонларда альвеоляр ларвал эхинококкозга қарши восита сифатида жорий этишга тавсия этилди.

Шунингдек, «Медапек» («Карпек») препаратининг заҳарлилиги уни кам заҳарли, осон қабул қилинадиган, альвеоляр ларвал эхинококкознинг турли босқичларида самарали препарат сифатида характерлашга имкон бериши кўрсатилди.

Диссертациянинг **«Амалий қисм»** деб номланган **олтинчи бобида** дастлабки ва ёрдамчи реактивларнинг физик-кимёвий тавсифлари, мономерлар ва полимер ташувчиларни синтез қилиш, шунингдек полимер комплексларни олиш услублари баён қилинган. Физик-кимёвий тадқиқот усуллари ва улар амалга оширилган қурилмалар, шунингдек ҳисоблаш ва олинган натижаларни қайта ишлаш усуллари ёритилган.

ХУЛОСА

1. Илк бор медамин ва альбендазолнинг пекта кислотаси, пектин, полиакрилоилгликол ва полиметакрилоилгликол кислоталари билан модификациялаб гельминтга қарши препаратларнинг янги полимер шакллари олинди ва уларнинг кимёвий структурасини сақлаб қолиши ҳамда эхиноккозга қарши яққол фаолликка эга бўлиши кўрсатиб берилади.

2. Потенциометрик титрлаш усули ёрдамида медамин ва альбендазолнинг поликислоталар билан электростатик боғланиш даражаси ҳисобланди, бунда исталган нисбатларда доривор моддалар – медамин ва альбендазолнинг полимер комплексига боғланмаган улуши ҳамда боғланган доривор препаратлар ўртасида динамик мувозанат бўлиши кўрсатилади.

3. Вискозиметрия усули билан медамин ва альбендазолнинг полимерлар билан комплекс ҳосил қилиш жараёни макромолекулаларда конформацион ўзгаришлар билан бир вақтда кузатилиши, айрим ҳолларда эса комплекс ҳосил бўлиш реакцияси янги фаза-чўкманинг ҳосил бўлиши билан кечиши кўрсатиб берилади.

4. ИҚ- ва УБ-спектроскопия усуллари ёрдамида медамин, альбендазол ва ўрганилаётган поликислоталар орасида электростатик таъсирлашувлар ва водород боғлари воситасида полимер комплексларининг ҳосил бўлиши билан изоҳланади.

5. Дифференциал микрокалориметрия усули ёрдамида медаминнинг пекта кислотаси ва пектин билан комплекс ҳосил бўлиш жараёнининг термодинамик кўрсаткичлари (ΔG^0, ΔH^0, ΔS^0) ҳамда умумий боғланишнинг экзотермик характерга эга эканлиги, сийрак чокланган гелларда медамин ва альбендазолнинг полимерлар билан таъсирлашуви термодинамик кўрсаткичлари аниқланиб бунда комплекс ҳосил бўлиш жараёни ўз-ўзидан бориши ва системанинг умумий тартибланишининг кузатилиши кўрсатиб берилди. Медамин учун пектин ва пекта кислоталари, альбендазол учун пекта кислотаси ва ПМАК модификацияловчи полимер сифатида тавсия этилади.

6. Медаминнинг турли полимерлар билан полимер комплексларидан ажралиб чиқиш кинетикаси организмнинг турли моделлаштирилган биологик муҳитларда ўзгаришга учрамасдан, ичак муҳитида унинг бузилиши ва медаминнинг чўкмага тушиши, ичак девори орқали қонга сўрилиб, ундаги доривор модданинг концентрациясини ошиши изоҳланади.

7. Медаминнинг пектин билан полимер комплекслари эхинококкозга қарши яққол таъсирга эга бўлиб, кам заҳарли ҳамда енгил қабул қилинадиган препаратлиги аниқланиб бунда унинг 2,5%ли сувли эритмаси альвеоляр ларвал эхинококкозни даволаш ва профилактика қилиш учун ветеринария амалиётига тавсия қилинди.

РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА DSc.27.06.2017.K.01.03 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА

НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА

МАЛЫШЕВ МАКСИМ СВЯТОСЛАВОВИЧ

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕДАМИНА И АЛЬБЕНДАЗОЛА С КАРБОКСИЛСОДЕРЖАЩИМИ ПОЛИМЕРАМИ

02.00.04– Физическая химия
02.00.06 –Высокомолекулярные соединения

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО ХИМИЧЕСКИМ НАУКАМ

Ташкент – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирован в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2018.1.PhD/K89.

Диссертация выполнена в Национальном университете Узбекистана.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.ik-kimyo.nuuz.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:	**Мирзахидов Хайрулла Абдуллаевич** кандидат химических наук, доцент
Официальные оппоненты:	**Сидиқов Абдужалол Сидикович** доктор химических наук, профессор
	Арсланов Шарафутдин Султанович доктор химических наук, профессор
Ведущая организация:	**Ташкентский фармацевтический институт**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2019 г. в ____ часов на заседании разового Научного совета на основе Научного совета DSc.27.06.2017.K.01.03 при Национальном университете Узбекистана. (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Университетская, 4. Тел.: (+99871) 227-12-24, факс: (+99824) 246-53-21; 246-02-24, e-mail: chem0102@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана (зарегистрирован за №_____). Адрес: 100174, г.Ташкент, ул. Университетская, 4. Тел.: (+99871) 246-07-88, 277-12-24; факс: (+99871) 246-53-21; 246-02-24, e-mail: nauka@nuu.uz.

Автореферат диссертации разослан «____» _____ 2019 года.
(протокол рассылки № ____ от «____» _____ 2019 года).

Х.Т. Шарипов
Председатель разового научного совета
по присуждению ученых степеней,
д.х.н., профессор

Д.А. Гафурова
Ученый секретарь разового научного
совета по присуждению
ученых степеней, д.х.н.

Х.И. Акбаров
Председатель разового научного семинара
при научном совете по присуждению
ученых степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии PhD)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире полимеры составляют основу многих природных и синтетических препаратов, которые используются в различных областях народного хозяйства. Поэтому в настоящее время ведутся широкомасштабные исследования по синтезу новых гидрофильных функциональных полимеров и исследования их физико-химических свойств. В связи с этим имеет важное значение разработать новые технологии производства ветеринарных препаратов на основе полимеров.

На сегодняшний день по всему миру из-за расширения и увеличения использования полимеров в различных отраслях промышленности увеличивается спрос на искусственные полимеры. Поэтому создание новых полимерных комплексов биологически активных веществ позволяют создавать новые лекарственные формы и макромолекулярные терапевтические системы, уменьшать токсичность, увеличивает устойчивость к действию различных ферментов, а также расширение областей их применения имеет важное значение.

В нашей стране в последнее время уделяется особое внимание развитию животноводства и, вместе с тем, разработке современных средств лечения и профилактики болезней, приносящих большой ущерб в данной отрасли.

На основании проведенных в данном направлении были достигнуты определенные результаты в разработке научных основ производства высокоэффективных лекарственных препаратов и их применении в ветеринарии. В стратегии действия по дальнейшему развитию Республики Узбекистан[1] намечены задачи по «производству готовой продукции с высокой добавленной стоимостью на базе глубокой переработки местных сырьевых ресурсов, освоение выпуска принципиально новых видов продукции и технологий, обеспечение на этой основе конкурентоспособности отечественных товаров на внешних и внутренних рынках». В связи с этим большое значение имеет разработка дешевых импортзамещающих антигельминтных препаратов с уникальным специфическим противоэхинококковым действием и низкой токсичностью.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» в Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 23 августа 2017 г. № ПП-3236 «О программе развития химической промышленности на 2017-2021 годы» и от 25 октября 2018 года № ПП-3983 «О мерах по ускоренному развитию химической промышленности Республики Узбекистан», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

[1] Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологии Республики VII. «Химическая технология и нанотехнология».

Степень изученности проблемы. В настоящее время усиленно развиваются научно-исследовательские работы по исследованию термодинамики и кинетики взаимодействия полимеров с различными органическими соединениями и применению данных полимерных систем в медицине и биологии. Большая заслуга принадлежит Н.А. Платэ, В.А.Кабанову, Г.В. Самсонову, А.Б. Зезину, Е.Ф. Панарину, Х.У. Усманову, Й.Чену, М. Фукуде, А. Ёшиде, Б.А. Жубанову, Е.А. Бектурову, Е. Орбану, Дж. Маттеусу, С. Грунеру, Т. Ешиоке, М. Огате, Т. Сузуке. Немаловажный вклад внесен также многими другими научными школами.

В Республике в данной области научные результаты были получены крупными учеными нашей страны - академиками Х.У. Усмановым, К.С. Ахмедовым, М.А. Аскаровым, С.Ш. Рашидовой, У.Н. Мусаевым и их учениками. Эти работы находят широкое применение в различных областях народного хозяйства нашей Республики.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего учебного заведения. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ прикладных проектов Национального университета Узбекистана по теме 2.8.9. «Полимеры с особым комплексом свойств»; НТП-10 РУз «Создание новых лекарственных средств на основе местного природного и синтетического сырья и разработка высокоэффективных технологий их производства» и КА-11-004 «Исследование некоторых особенностей взаимодействия альбендазола с карбоксилсодержащими природными и синтетическими полимерами»

Целью исследования является получение полимерных комплексов медамина и альбендазола с карбоксилсодержащими полимерами и определение их физико-химических особенностей.

Задачи исследования:

выявление физико-химических особенностей получения полимерных комплексов полиметакриловой, полиакрилоилгликолевой, полиметакрилоил-гликолевой, пектовой кислот, а также пектина с гидрохлоридом медамина, с гидрохлоридом альбендазола;

определение закономерностей электростатического и общего связывания между полимерными носителями и органическими аминами;

изучение конформационных изменений исследуемых полимерных кислот при взаимодействии с лекарственными соединениями;

определение изменения термодинамических функций процесса взаимодействия между полимерными кислотами и медамином методом дифференциальной микрокалориметрии;

определение термодинамических параметров процесса сорбции

медамина гидрохлорида и альбендазола гидрохлорида гидрогелями на основе полиметакриловой, полиакрилоилгликолевой и пектовой кислот;

определение кинетики высвобождения медамина из его полимерных комплексов в водной среде при различных соотношениях компонентов, температурах, pH и ионной силе ликвирующих сред;

исследование противоэхинококковой активности полученных полимерных комплексов медамина и альбендазола.

Объектами исследования являются гидрохлорид альбендазола, гидрохлорид медамина, полиакрилоилгликолевая, полиметакрилоилгликолевая, полиметакриловая кислоты, пектин, пектовая кислота, ветеринарный препарат «Медапек» («Карпек»), поликомплексы медамина гидрохлорида с исследуемыми полимерами, поликомплексы альбендазола с исследуемыми полимерами.

Предмет исследований: иммобилизация, химическая модификация, кинетика и термодинамика процессов связывания и сорбции, идентификация и физико-химические свойства полученных полимерных систем, десорбция, фармакологические свойства.

Методы исследования. В исследованиях использованы методы потенциометрического титрования, вискозиметрии, ИК- и УФ-спектроскопии, дифференциальной микрокалориметрии и другие физико-химические методы анализа.

Научная новизна исследований заключается в следующем:

впервые получены полимерные комплексы медамина гидрохлорида с пектином, пектовой кислотой, полиметакрилоилгликолевой и полиакрилоилгликолевой кислотами, а также комплексы альбендазола гидрохлорида с пектином, полиметакриловой и пектовой кислотой;

выявлено связывание полимеров с медамином и альбендазолом осуществляется вследствие реализации электростатических, а также других более слабых видов взаимодействий;

доказана сорбция гидрохлоридов медамина и альбендазола на гидрогелях, полученных на основе пектина и акрилоилгликолевой кислоты, а также пролонгирующие свойства полимерных лекарственных форм;

впервые выявлена противоэхинокковая активность полимерных комплексов гидрохлорида медамина с пектином и пектовой кислотой.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны научные основы получения новых полимерных лекарственных форм антигельминтных средств – медамина и альбендазола на основе местного сырья;

определена возможность удлинения срока действия и адресной доставки новой полимерной формы гидрохлорида медамина;

установлена возможность применения новых полимерных форм медамина и альбендазола в ветеринарной практике в качестве лечебного и профилактических средств против альвеолярно-ларвального эхинококкоза.

Достоверность результатов исследований. Основные научные положения, выводы обосновываются использованием таких современных физико-химических методов анализа таких как потенциометрия, вискозиметрия, микрокалориметрия, ИК- и УФ-спектроскопия. Выводы в диссертации сделаны на основе обработки результатов опытов методами математической статистики.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в нахождении влияния внешней среды на структурные изменения, природы химической связи между лекарственными веществами и полимерами от соотношения исходных компонентов при образовании полимерных комплексов медамина и альбендазола, термодинамических параметров процесса и создании эффектных препаратов на их основе.

Практическая значимость исследования состоит в разработке технологической инструкции и технических условий новой полимерной лекарственной формы медамина с высокой активностью против эхинококкоза. Данная лекарственная полимерная форма дает возможность борьбы против альвеолярно-ларвального эхинококкоза – одной из самых опасных болезней крупного рогатого скота.

Внедрение результатов исследования. На основе результатов научного исследования по синтезу новых полимерных лекарственны форм медамина и альбендазола и выявлению их свойств:

технические условия 2,5%-ной полимерной препаративной формы «Медапек» («Карпек») для лечения гельминтозного заболевания сельхоз животных утвержден агентством «Узстандарт» (Ts 035354400-027:2016).). Результаты дают возможность создать малотоксичные полимерные лекарственные формы медамина против эхинококкоза и гельминтоза;

технологическая инструкция (ТИ 03535440-027:2017) производства препарата «Медапек» («Карпек») утверждена с Министерством сельского и водного хозяйства.). Результаты дают возможность получать новый импортозамещающие препараты применяемые в ветеринарной практике;

новые полимерные комплексы на основе медамина применены в фундаментальном проекте ФА-А11-Т193 по теме «Разработка технологии производства высокоэффективного лекарственного средства «Медапек» («Карпек») против эхинококкоза и других опасных гельминтозных заболеваний» для получения препарата «Медапек» («Карпек») против эхинококкоза и других опасных гельминтозных заболеваний (справка Академии Наук Республики Узбекистана от 4 декабря 2018 года № 4/1255-3169).). Результаты дают возможность разработать технологический регламент получения нового ветеринарного препарата.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования доложены и обсуждены на 20, в том числе 5 международных и 15 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, из них 4 научных статей: 1 в зарубежных и 3 в республиканских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов докторских диссертаций.

Структура и объём работы. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы данных исследований, поставлены цели и задачи исследований, приведены и описаны объекты и предметы исследований, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыты научная и практическая значимость результатов диссертации, сделаны выводы о перспективах внедрения в практику результатов исследований и даны сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации под названием «**Полимерные композиции низкомолекулярных веществ: физико-химические особенности образования, свойства, применение»** приведён анализ литературных данных о характерах связывания низкомолекулярных лекарственных веществ с полимерами и приемах, применяющихся при модификации полимеров с биологически активными соединениями. Оценены требования, предъявляемые к полимерам медицинского и фармакопейного назначения, показана принципиальная возможность применения для данных целей синтетических и природных полимеров. Изучены явления, которые лежат в основе взаимодействий между полимерными носителями и лекарственными веществами, показано, что природа подобных взаимодействий носит весьма сложный характер. Приведено множество приемов как химической, так и физической модификации препаратов, применяемых в ветеринарии, с целью улучшения их лекарственных свойств, растворимости, направленности действия, пролонгации и многих других. Критический анализ литературных данных показал, что самым выгодным приемом для решения проблемы модификации ветеринарных антигельминтных препаратов является «мягкая» химическая модификация посредством полимерных кислот природного и синтетического происхождения.

Во **второй главе** под названием **«Физико-химические исследования полученных полимерных комплексов медамина и альбендазола»** рассматриваются результаты потенциометрических, вискозиметрических, ИК- и УФ-спектроскопический исследований. В начале главы обоснован выбор объектов исследования. Выбраны для модификации широко известные

в ветеринарной практике препараты альбендазол и медамин, такие полимерные носители, как полиметакриловая кислота, широко применяемая для модификации лекарственных средств в фармации, пектин и пектовая кислота, тоже хорошо зарекомендовавшие себя природные полисахариды - носители лекарств, обладающие еще и детоксическим действием, а также новые pH-чувствительные полимеры: полиакрилоилгликолевая и полиметакрилоилгликолевая кислоты, которые могут осуществлять «умную» функцию по адресной доставке лекарств к пораженным органам. По данным потенциометрического титрования показано, что взаимодействие между медамином и полимерами происходит с небольшим понижением значения pH среды, что обусловлено выделением протонов по схеме: П- COOH + МедаминH$^+$ = П- COO$^-$МедаминH$^+$ + H$^+$, количество образовавшихся солевых мостиков между лекарством и полимерами рассчитывалось по количеству выделившихся в реакции протонов. Были рассчитаны параметры электростатического взаимодействия между медамином и полимерами. Показано, что величина параметра электростатического связывания (θ) напрямую зависит от природы поликислот. Решающую роль при этом играют такие параметры как гибкость, количество незанятых активных центров, чувствительность к pH и другие. Также установлено, что взаимодействие медамина с поликислотами происходит в узком интервале значений pH, что свидетельствует о том, что процесс комплексообразования носит кооперативный характер. В случае альбендазола был применен несколько иной метод расчёта. Ввиду того, что связывание проводили в водно-спиртовой среде, полагали, что часть выделившихся протонов была поглощена растворителем - этанолом. Поэтому предложено было рассчитывать параметры θ за вычетом влияния растворителя. Полученные данные свидетельствуют о наличии доли несвязанного медамина и альбендазола даже при малых соотношениях, т.е. в системе наблюдается динамическое равновесие, не все группы на цепи полимеров вступают во взаимодействие. Очень много литературных источников свидетельствует об осложнении взаимодействий между ионогенными полимерами и протонированными лекарственными молекулами другими видами взаимодействий, такими как гидрофобное, а также образование системы водородных связей. С целью показать присутствие данных взаимодействий были проведены вискозиметрические исследования.

Оба типа связывания по-разному влияют на конформацию макромолекул полимерного комплекса: ионные приводят к компактизации макроцепей, а гидрофобные - наоборот, ввиду отталкивания одноименно заряженных молекул лекарства, гидрофобно связанных с остовом полимерной молекулы.

В работе показано, что полимеры по-разному взаимодействуют с лекарствами. Например (рис. 1.), в случае пектовой кислоты после соотношения ЛВ/Полимер свыше 0,5 система загеливается с образованием системы водородных связей, чего не происходит в случае реакции с

пектином. ПАГК и ПМАГК, являясь pH-чувствительными полимерами, показали весьма ожидаемый результат. В случае взаимодействия ПАГК с медамином выпадает осадок, который при дальнейшем увеличении соотношения не растворяется, происходит конформационный переход, тогда как при взаимодействии с ПМАГК, благодаря наличию гидрофобной метильной группы, при увеличении соотношения молекула полимерного комплекса разворачивается, о чем свидетельствуют данные вискозиметрии.

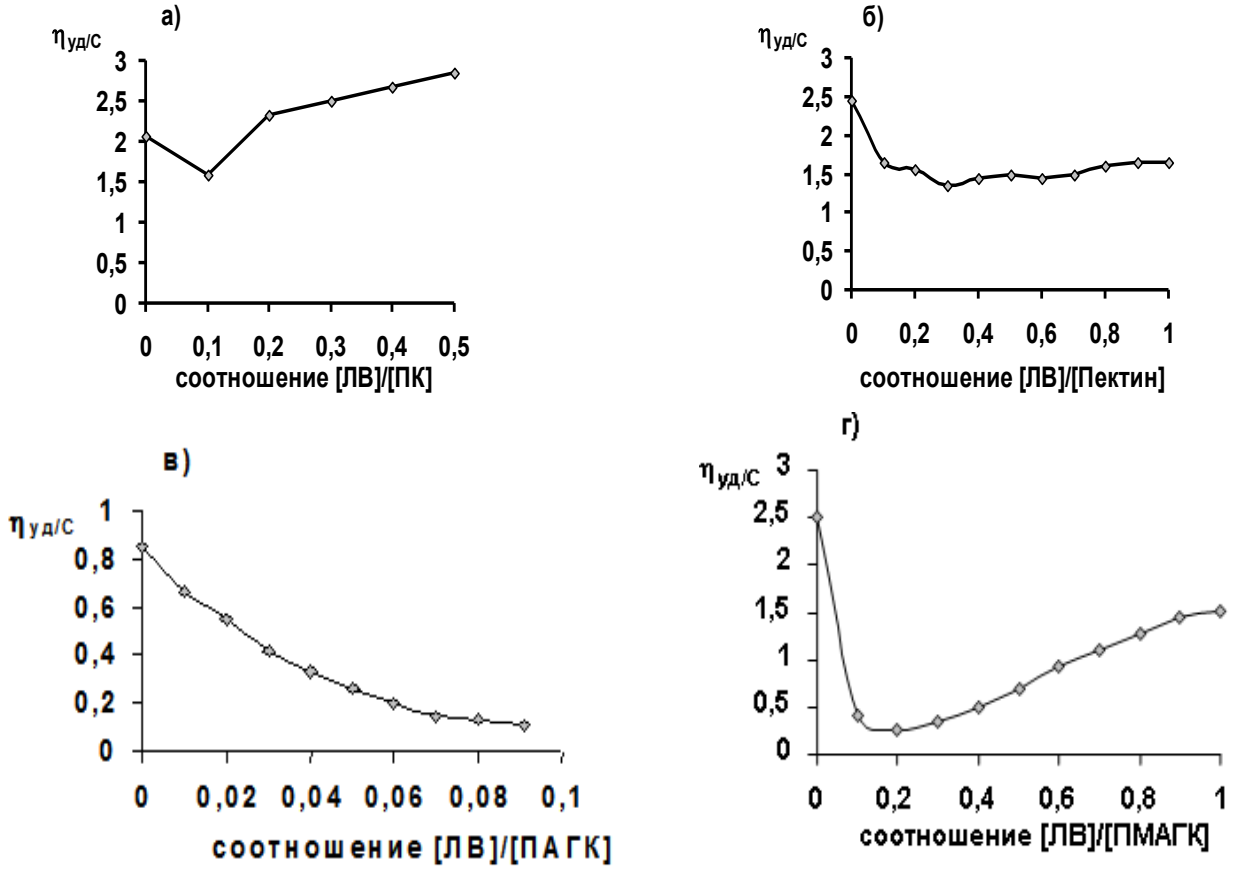


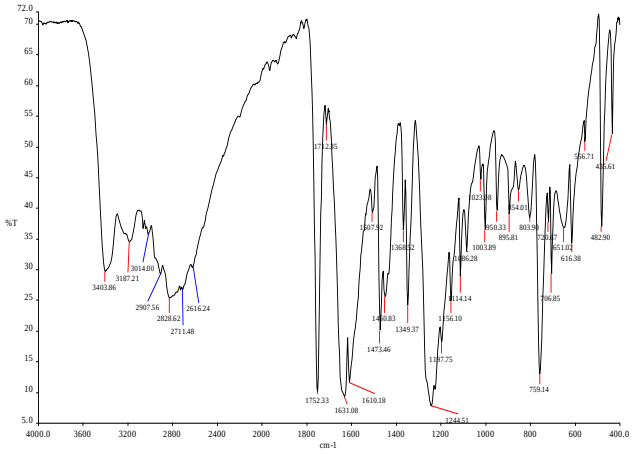
Рис. 1. Зависимость приведенной вязкости растворов полимерных комплексов медамина с пектовой кислотой (а), пектином (б), ПАГК (в) и ПМАГК (г) от соотношения компонентов (температура – 298 К)

Вискозиметрическим методом также исследованы влияния на конформацию макромолекул полимерного комплекса различных факторов, таких как температура и ионная сила раствора. Показано, что во всех исследуемых сочетаниях полимер – лекарственное вещество имеют место конформационные переходы при различных температурах. Так, например, приведенная вязкость полимерного комплекса альбендазола с ПМАК имеет экстремальный характер, что обусловлено конформационным переходом ввиду наличия гидрофобных взаимодействий.

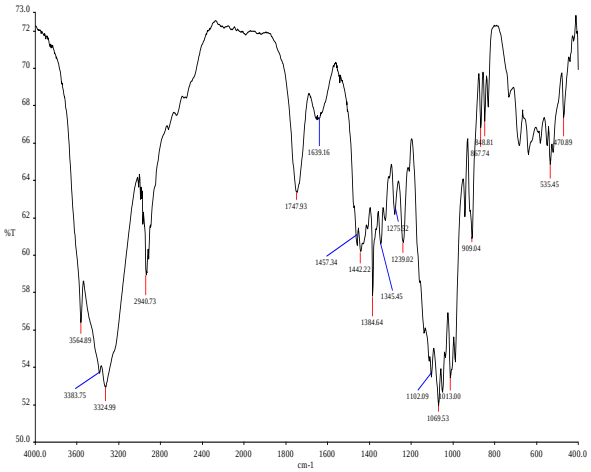
Определённую информацию об изменении структуры органического лекарственного вещества в процессе связывания можно получить, изучая строение поликомплексов методами ИК- и УФ-спектроскопии.

При сравнении ИК-спектров полимерного комплекса пектина с медамином со спектрами чистого медамина и чистого пектина (рис.2.) обнаружены частоты полос поглощения в области 1600-1640 см$^{-1}$, разрешенные две полосы 1610 см$^{-1}$ и 1631 см$^{-1}$, соответствующие первой и второй амидным полосам молекулы медамина, которым приписывают деформационные и валентные колебания амидной группировки.

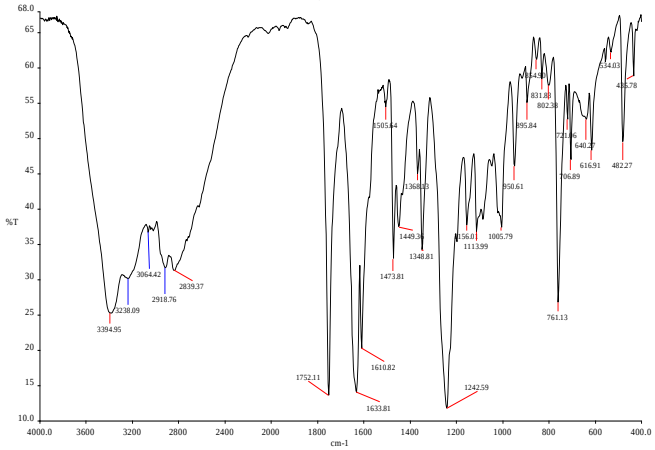
В области 1280-1230 см$^{-1}$ и 1280-1350 см$^{-}$1 в ИК-спектре медамина наблюдаются полосы 1244 см$^{-1}$ и 1349 см$^{-1}$, которые относят к валентным колебаниям C-N связи. Полосу при 759 см$^{-1}$ приписывают к деформационным колебаниям C-H связи в дизамещенном бензоле. Также обнаружены полосы поглощения в области 2500-3500 см$^{-1}$, а именно 2616, 2711, 2828 см$^{-1}$, приписываемые солянокислым аминам. Кроме того наблюдается полоса при 1752 см$^{-1}$, которую можно отнести к амидному карбонилу, связанному с метоксильной группировкой молекулы медамина. В ИК-спектре пектина в области 1000-1090, 1100 см$^{-1}$ наблюдаются интенсивные полосы, характерные для эфирной C-O-C связи пектина.



а)



б)



в)

Рис.2. а) ИК-спектр медамина гидрохлорида (а), пектина (б) полимерного комплекса медамина с пектином (в) при φ=0,3 (φ=[ЛВ]/[П]).

В спектре пектина наблюдается одна малоинтенсивная полоса при 1639 см$^{-1}$, характерная для колебания карбоксильных групп, и полоса средней интенсивности при 1747 см$^{-1}$, которая принадлежит карбонилу

карбоксильной группы. Полосы в области 2900-3600см$^{-1}$, которые приписывают-COO^- иону карбоксила, широкая полоса при 3324 см$^{-1}$, 3383 см$^{-1}$ – связанный гидроксил, 3564 см$^{-1}$ – свободный гидроксил. В отличие от ИК-спектров пектина, в спектре полимерного комплекса наблюдается уменьшение интенсивности и сужение полос поглощения в области 3000-3500 см$^{-1}$, что свидетельствует о разрушении водородных связей, образованных –ОН и –СООН группами пектина, за счёт включения в комплекс молекул медамина. Полоса поглощения карбоксилат-иона смещается в низкочастотную область 2927 см$^{-1}$, полосы, принадлежащие карбонилу карбоксильной группы 1639 и 1747 см$^{-1}$, перекрываются амидными полосами медамина и образуют новые полосы 1638, 1611 см$^{-1}$. В ИК-спектре полимерного комплекса не обнаружено полос поглощения, относящихся к солянокислой аминогруппе. Из вышеизложенного можно сделать заключение о том, что смещение характеристических частот поглощения отдельных функциональных групп пектина и медамина в спектре комплекса указывает на образование связи между протонизованной группой медамина и диссоциированными группами пектина с образованием молекул полимерного комплекса.

Для большей информативности были сняты спектры для всех исследуемых соотношений. ИК-спектры полимерных комплексов для различных соотношений были сняты количественно, в таблетке KBr весом 250 мг, при массе навески полимерного комплекса при увеличении содержания медамина в полимерном комплексе полосы в области 2600-2850 см$^{-1}$, принадлежащие к солянокислой аминогруппе, начинают перекрывать поглощение связанной гидроксильной группы полимера при постоянно увеличивающейся интенсивности полос поглощения. Однако следует отметить, что при увеличении содержания медамина в полимерном комплексе полоса поглощения карбоксилат иона 2940 см$^{-1}$ (в спектре пектина) монотонно смещается в низкочастотную область до 2907 см$^{-1}$ (в спектре комплекса φ=0,9). При увеличении содержания ЛВ в поликомплексе увеличивается интенсивность I и II амидных полос при 1639, 1610 см$^{-1}$, а также уменьшается интенсивность полос поглощения С-О-С эфирной группы пектина при 1012, 1102 см$^{-1}$, что, очевидно, связано с реализацией гидрофобных взаимодействий и было показано другими методами в более ранних исследованиях. Остальные важные характеристические полосы поглощения остаются практически неизменными, что свидетельствует о мягком взаимодействии медамина с пектином без нарушения структуры лекарственного вещества.

Изменения в УФ-спектрах растворов полимерных комплексов и самого медамина позволило рассмотреть поведение системы полимерная кислота – медамин с позиций метода обработки спектральных данных, предложенного Шварцем. Поведение этих систем (исследуемые полимеры – медамин) рассматривалось при максимуме поглощения медамина (λ=281 нм). В соответствии с теорией Шварца были вычислены кинетические параметры

процесса связывания ПАГК, пектина и пектовой кислоты с медамином (табл.1).

Показано, что процесс связывания медамина с полимерами носит слабовыраженный кооперативный характер, даже в насыщенном комплексе остается солидная доля несвязанных молекул лекарства, что свидетельствует об обратимости процесса. Причиной наблюдаемого кооперативного эффекта, вероятно, является плохая растворимость медамина в воде. Полимер служит как бы вторым компонентом растворителя, к которому медамин обладает большим сродством, чем к воде.

Таблица 1.

Кинетические параметры процесса связывания исследуемых полимеров с медамином

Комплекс	γ′	$К_{св}$*104, л/моль	σ
ПАГК + медамин	0,29	9,50	10-100
Пектовая кислота + медамин	0,22	5,47	2 – 30
Пектин +медамин	0,26	7,69	1 – 6

Установлено, что взаимодействие протонированного медамина с исследуемыми полимерами носит сложный характер. В случае ПАГК процесс осложнен чувствительностью к выделяющимся в ходе взаимодействия протонам, так как ПАГК является pH-чувствительным полимером. В случае взаимодействия медамина с пектовой кислотой процесс также осложнен образованием водородных связей, в случае пектина же в большей степени реализуются достаточно сильные гидрофобные взаимодействия. В сочетании с другими физико-химическими методами, такими как микрокалориметрическое титрование, ИК – спектроскопия, визкозиметрия и потенциометрия, метод обработки спектральных данных, предложенный Шварцем, дает дополнительную крайне важную информацию о расположении молекул лекарств на цепи и вокруг полимера.

Третья глава диссертации под названием **«Термодинамические исследования процесса комплексообразования медамина и альбендазола с полимерными носителями различными методами»** посвящена определению термодинамических параметров процесса связывания методом микрокалориметрического титрования и сорбционным методом. Сущность метода заключается в измерении количества тепла Q, выделяющегося в калориметре, заполненном раствором одного компонента, при добавлении к нему небольших порций другого компонента. Электростатические взаимодействия полиэлектролитов с низкомолекулярными органическими ионами сопровождаются выделением тепла, причём теплота взаимодействия пропорциональна количеству присоединённого противоиона. С другой стороны, гидрофобные взаимодействия углеводородных радикалов

эндотермичны и усиливаются с повышением температуры Результирующий тепловой эффект определяется соотношением тепловых эффектов электростатического и гидрофобного взаимодействий. Рассчитаны тепловые эффекты электростатического и гидрофобного взаимодействий (рис. 3.)

Установлено, что процесс связывания медамина с пектином и пектовой кислотой осложнен гидрофобными взаимодействиями, что подтверждается вискозиметрическими исследованиями. По всей сути, в процесс комплексообразования в случае пектовой кислоты вносят больший вклад гидрофобные взаимодействия между макроцепью пектовой кислоты и бензольным кольцом молекулы медамина.

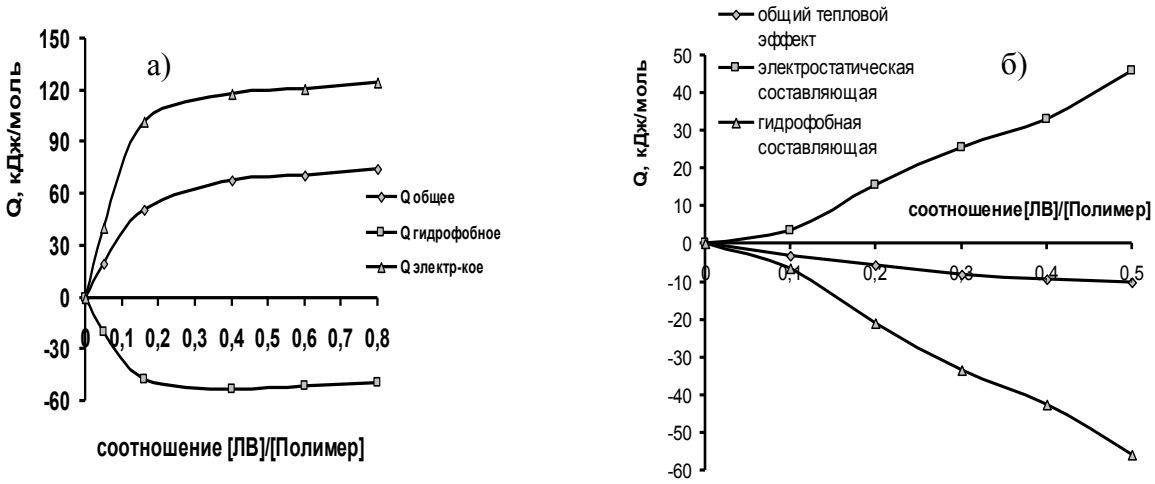


Рис.3. Изотермы тепловых эффектов взаимодействия пектина (а) и пектовой кислоты (б) с медамином

Очевидно, стабилизация полимерного комплекса водородными связями усиливает вклад гидрофобной составляющей в общий тепловой эффект, тогда как в случае взаимодействия с пектином, наоборот, больший вклад вносят ионные взаимодействия. На основании полученных данных были рассчитаны термодинамические параметры связывания полимеров с медамином (табл. 2.)

Таблица 2.

Кинетические и термодинамические параметры связывания, рассчитанные методом микрокалориметрического титрования (T= 304К, [$C_{полимеров}$]= 1%, [$C_{ЛВ}$]= 1%)

Комплекс	n	$K_{св}$, л/моль	ΔG^0, Дж/моль	ΔH^0, Дж/моль	ΔS^0, Дж/моль*К
Пектовая кислота + медамин	0,615	18737,3	-24860	12900	-124,21
Пектин+медамин	0,356	29611,4	-26021	-19948	-19,904

Процесс связывания пектина с протонированным медамином сопровождается отрицательным значением энтальпии ΔH^0 и энтропии ΔS^0. Константа связывания, определяемая электростатическим взаимодействием

компонентов, заметно высока. Наряду с этим сильно увеличивается энтальпия взаимодействия – параметр, на который сильно влияет гидрофобная составляющая процесса, а также наблюдается уменьшение энтропии системы. Такое уменьшение энтропии обусловлено образованием внутримолекулярных структур в клубках макромолекул под воздействием внедряющихся ионов протонированного медамина. Связывание пектина с медамином обусловлено большим вкладом электростатических взаимодействий, поскольку при больших изменениях энтальпии и энтропии характеризуется высокими значениями кинетических параметров. Совсем противоположная картина наблюдается при взаимодействии пектовой кислоты с медамином. При довольно высоких значениях энтропии кинетические параметры почти в два раза ниже и весьма скромен положительный энтальпийный вклад. Увеличение энтропии в процессе комплексообразования медамина гидрохлорида с пектовой кислотой, скорее всего, обусловлено разрушением гидратных оболочек полимера и лекарства при гидрофобном связывании макромолекулы пектовой кислоты с амином, а также вытеснением низкомолекулярной кислоты. Но при этом положительный вклад ионных взаимодействий перекрывает эндотермичные процессы, такие как разворачивание полимерной молекулы и гидрофобные взаимодействия.

В диссертационной работе на основании изотерм сорбции методом Ленгмюра-Клотца рассчитаны термодинамические параметры сорбции медамина гидрохлорида и альбендазола гидрохлорида полимерами (табл.3, 4.).

Таблица 3

Термодинамические параметры сорбции медамина гидрохлорида гидрогелями на основе АГК

T, K	n	$K_{св}$, л/моль	ΔG^0 Дж/моль	ΔH^0 Дж/моль	ΔS^0 Дж/моль*К
296	0,08	10405	-23676	-44988	-72,5
303	0,11	14416	-24109	-45925	-72,5
308	0,12	21013	-24486	-46662	-72,5

Сорбция медамина гидрохлорида гидрогелем на основе полиакрилоилгликолевой кислоты протекает самопроизвольно, на это указывают отрицательные значения свободной энергии с уменьшением энтропии и энтальпии системы. Уменьшение энтальпии обусловлено ионными взаимодействиями между молекулами протонированного медамина и диссоциированными группами на цепи полимера. Сильное уменьшение энтропии системы, по-видимому, обусловлено взаимодействиями между гидрофобными циклами медамина и гидрофобной участки полимерной цепи. Также вносит вклад в уменьшение энтропии взаимодействие между уже связанными с основной цепью молекулами медамина и свободными. Однако сильное уменьшение энтальпии свидетельствует о большем вкладе ионных

взаимодействий в общей тепловой эффект, что подтверждается значениями кинетических параметров связывания и их увеличением с повышением температуры.

Процесс сорбции альбендазола гидрохлорида гидрогелем протекает самопроизвольно, на это указывают отрицательные значения свободной энергии и уменьшение энтропии системы, что, очевидно, связано с упорядочиванием внутри самой системы. Уменьшение энтальпии обусловлено, по-видимому, большим вкладом ионных взаимодействий между молекулами протонированного альбендазола и диссоциированных групп на цепи полимеров.

Таблица 4

Термодинамические и кинетические параметры сорбции гидрохлорида альбендазола гидрогелями на основе пектина

Состав комплекса	T, K	n	$K_{св}$ л/моль	ΔG^0 Дж/моль	ΔH^0 Дж/моль	ΔS^0 Дж/моль*К
Пектин+ альбен-дазол	298	0,396	44033,47	-26492,677	-42314,41	-53,093
	303	0,367	36671,68	-26471,144	-42558,33	
	313	0,395	19746,96	-25739,171	-42357,35	
Пект. к-та +альбенда зол	298	0,392	78322,02	-27919,918	-32888,47	-16,673
	303	0,383	48076,92	-27158,193	-32210,11	
	313	0,396	39603,96	-27550,573	-32769,22	
ПМАК+ альбендазо л	293	0,774	2579,31	-19134,79	-48762,95	-101,123
	303	0,709	4705,43	-21301,86	-51941,22	
	313	0,136	678,88	-16969,48	-48620,04	

Сильное уменьшение энтропии системы в случае взаимодействия альбендазола гидрохлорида с полиметакриловой кислотой, по-видимому, можно объяснить тем, что при взаимодействии происходит структурирование системы. Это показывает, что система упорядочивается за счёт большего вклада гидрофобных взаимодействий между гидрофобными циклами альбендазола и остовом полимерной молекулы. В остальных случаях сильное увеличение энтальпии свидетельствует о большем вкладе ионных взаимодействий в общий тепловой эффект. Также вносит вклад в уменьшение энтропии взаимодействие между уже связанными с основной цепью молекулами альбендазола и свободными.

Четвертая глава диссертации под названием **«Десорбция медамина из его полимерных комплексов в различных модельных условиях»** посвящена исследованию влияния соотношения компонентов в полимерном комплексе, различных значений pH и ионной силы, а также различных температур ликвирующей среды на процесс десорбции. Установлено, что перечисленные факторы влияют на время диффузии медамина во внешнюю сферу через полупроницаемую мембрану. Количество высвобождающегося лекарственного вещества уменьшается с увеличением относительного содержания полимеров в комплексах. Это справедливо для всех исследуемых

вариаций полимер-лекарственное вещество. С повышением температуры процесс высвобождения идет быстрее. С повышением температуры у молекул медамина возрастает подвижность, потому они с большей легкостью отрываются от полимерной цепочки. Диффузия медамина во внешнюю сферу протекает гораздо быстрее в условиях, моделирующих среду желудка (pH=1,1), и составляет 35% за 5 часов для поликомплексов с пектовой кислотой и 45% за 5 часов для поликомплексов с пектином. В условиях, моделирующих среду кишечника (pH=7,8), процесс десорбции протекает заметно медленнее и составляет 23,4% и 35% за 5 часов пребывания в ликвирующей среде для поликомплексов пектовой кислоты и пектина соответственно. Такое поведение объясняли тем, что с понижением pH ликвирующей среды диссоциация карбоксильных групп макромолекулы полимера затрудняется, общий заряд полианионов пектовой кислоты и пектина уменьшается, цепь становится более компактной. В результате такого поведения макромолекул во внутренней сфере появляется избыточное количество одноименно заряженных молекул протонированного медамина, которые с большей легкостью диффундируют через мембрану.

В условиях, моделирующих среду кишечника (pH=7,8), полимерные комплексы пектовой кислоты и пектина с медамином разрушаются. Молекулы протонированного медамина с переходом в щелочную область выпадают в осадок и оседают на стенках диализатора и на мембране, поэтому его диффузия в таких условиях затрудняется. Однако, в условиях живого организма медамин, попавший в область кишечника (pH=7,8), будет оседать на слизистой оболочке и постепенно всасываться, повышая тем самым локальную концентрацию медамина в крови. Можно сделать предположение, что полимерные комплексы медамина с пектином и пектовой кислотой могут обладать направленным действием.

Пятая глава диссертации под названием **«Фармакологические свойства наиболее перспективных для применения полимерных комплексов медамина»** посвящена фармакологическим исследованиям полученных комплексов медамина с поликислотами. Проводили испытания их специфической активности по сравнению с исходным соединением. Оценка влияния полимерного носителя на противоэхинококковую активность полимерных форм медамина была исследована достаточно подробно в различных специализированных организациях.

Был получен и испытан комплекс медамина с полиметакриловой кислотой. Полимерный комплекс ПМАК с медамином был испытан на белых мышах, зараженных гельминтами Trichocephalus muris. Данные фармакологические иссследования проводились в Институте Медицинской Паразитологии им. Марциновского Е.А. Минздрава РФ. Вскрытие животных и оценка результатов испытания по числу обнаруженных в слепой кишке паразитов показало высокую эффективность данного полимерного комплекса. Причем при использовании 2,5% раствора полимерного комплекса как экстенсивная, так и интенсивная эффективность зависит от

концентрации полимерного комплекса. Также исследования проводились в «Республиканской специализированной лаборатории по особо опасным заболеваниям животных» РУз, под руководством д.б.н Пак Ден Сун. Эти испытания показали хороший результат, и полимерный комплекс медамина с пектином был рекомендован для производства и внедрения в качестве средства против альвеолярного ларвального эхинококкоза животных.

Также показано, что токсичность препарата «Медапек» («Карпек») позволяет характеризовать его как малотоксичный, легкопереносимый препарат, эффективный на разных стадиях альвеолярного ларвального эхинококкоза.

В **шестой главе** диссертации под названием **«Экспериментальная часть»** описаны физико-химические характеристики исходных и вспомогательных реактивов, методики синтеза мономеров и полимерных носителей, а также получения полимерных комплексов. Описаны физико-химические методы исследования и аппаратура, на которой они производились, а также представлены методы расчета и обработки полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые были получены полимерные формы антигельминтных препаратов медамина и альбендазола с пектовой кислотой, пектином, полиакрилоилгликолевой и полиметакрилоилгликолевой кислотами в водных средах и показано, что иммобилизованные на полимерах препараты сохраняют свою химическую структуру, а также обладают ярко выраженной противоэхинококковой активностью.

2. Методом потенциометрического титрования рассчитана степень электростатического связывания медамина с поликислотами и показано, что существует динамическое равновесие между связанным и свободным лекарственным препаратом при любых соотношениях, а также имеется доля несвязанных в полимерный комплекс лекарственных веществ - медамина и альбендазола.

3. Методом вискозиметрии установлено, что процесс комплексообразования медамина и альбендазола с полимерами сопровождается конформационными изменениями макромолекул, а в некоторых случаях реакция комплексообразования протекает с выделением новой фазы – геля или осадка.

4. Методами ИК- и УФ-спектроскопии подтверждено образование полимерного комплекса между медамином, альбендазолом и исследуемыми поликислотами за счет реализации электростатических взаимодействий и образования водородных связей.

5. Методом дифференциальной микрокалориметрии найдены значения термодинамических параметров (ΔG^0, ΔH^0, ΔS^0) процесса комплексообразования медамина с пектовой кислотой и пектином. Установлен экзотермический характер общего связывания, что, по-видимому, обусловлено большим вкладом электростатических взаимодействий. Показано, что общий тепловой эффект состоит из гидрофобной составляющей и теплового вклада электростатических взаимодействий. Методом сорбции на редкосшитых гелях определены термодинамические параметры взаимодействия медамина и альбендазола с полимерами. Показано, что процесс комплексообразования самопроизволен и происходит с упорядочиванием системы в целом. Рекомендованные полимерные носители для медамина – пектин и пектовая кислота, для альбендазола – пектовая кислота и ПМАК.

6. Исследована кинетика высвобождения медамина из полимерных комплексов с различными полимерами в различном соотношении и при различных температурах в средах, моделирующих биологические среды организма. Показано, что полимерные производные медамина обладают пролонгированным действием. В средах кишечника происходит разрушение полимерного комплекса, и медамин выпадает в осадок, всасываясь через стенки кишечника в кровоток и повышая тем самым концентрацию лекарственного вещества в крови. Поэтому полимерные производные медамина можно считать препаратами с адресной доставкой.

7. Определено, что полимерный комплекс медамина с пектином обладает ярко выраженным противоэхинококковым действием и является малотоксичным, легкопереносимым препаратом, при этом его 2,5% водный раствор рекомендован для лечения и профилактики альвеолярного ларвального эхинококкоза в ветеринарной практике.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL AT DSc.27.06.2017.K.01.03
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES
AT NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN

MALISHEV MAKSIM

Study of the physico-chemical features of the interaction of medamine and albendazole with carboxyl-containing polymers

02.00.04 – Physical chemistry
02.00.06 – High molecular compounds

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR
OF PHILOSOPHY (PhD) ON CHEMICAL SCIENCES**

Tashkent-2019

The title of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number of B2018.1.PhD/K89.

The dissertation has been carried out at the National University of Uzbekistan.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the website at ik-kimyo.nuu.uz and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal www.ziyonet.uz.

Scientific supervisor:	**Mirzakhidov Khayrulla** Candidate of Chemical Sciences, Dotsent
Official opponents:	**Sidikov Abdujalol** Doctor of chemical sciences, professor
	Arslanov Sharafutdin Doctor of chemical sciences, professor
Leading organization:	Tashkent Pharmaceutical Institute

Defense of the dissertation will on "____" _____ 2019 at ____ at a meeting of the one-time Scientific Council at Scientific Council DSc 27.06.2017.K.01.03 at the National university of Uzbekistan. (Address: 100174, Tashkent, street Universitetical 4. Chemical faculty of the National University of Uzbekistan. Ph.: (99871)227-12-24, Fax: (99824) 246-53-21; 246-02-24. e-mail:chem0102@mail.ru)

The dissertation has been registreded at the Informational Resource Centre of National University of Uzbekistan under №___ (Address: 100174, 4 University street, Tashkent, National University of Uzbekistan, tel.: (99871) 246-67-71).

The abstract of the dissertation has been distributed on «___» _____ 2019 year

Protocol at the register № _____dated «____» _____ 2019 year

Kh. Sharipov
Chairman of the one-time Scientific council
on awarding scientific degrees,
doctor of chemical sciences, professor

D. Gafurova
Scientific secretary of the one-time Scientific
council on awarding scientific degrees,
doctor of chemical sciences

Kh. Akbarov
Chairman of scientific seminar at
one-time Scientific council at
on awarding of scientific degrees,
doctor of chemical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of doctor of philosophy (PhD) thesis)

The aim of research work is to obtain polymeric complexes of medamine and albendazole with carboxyl-containing polymers and determination of their physico-chemical characteristics.

The objects of research work are albendazole hydrochloride, medamine hydrochloride, polyacryloylglycolic acid, polymethacryloylglycolic acid, polymethacrylic acid, pectin, pectin acid, veterinary drug 'Medapek' ('Karpek'), medamin hydrochloride polycomplexes with the studied polymers, complex components, and complex components.

Scientific novelty of the research work is consisted in follows:

for the first time polymeric complexes of medamine hydrochloride with pectin, pectin acid, polymethacryloylglycolic and polyacryloylglycolic acids, as well as complexes of albendazole hydrochloride with pectin, polymethacrylic and pectin acid were obtained;

it was revealed that the binding of polymers with medamine and albendazole was carried out owing to realisation of electrostatic, as well as other weaker types of interactions;

sorption of medamine hydrochlorides and albendazole on hydrogels obtained on the base of pectin and acryloylglycol acid, as well as the prolonging properties of polymeric dosage forms were proven;

for the first time, the antiechoic activity of the polymeric complexes of medamine hydrochloride with pectin and pectin acid was revealed.

Implementation of the research results. On the base of the results of scientific research by synthesis of new polymeric medicinal forms of medamine and albendazole and the identification of their properties:

the technical conditions of the 2.5% polymer formulation «Medapek» («Karpek») for the treatment of helminth disease of farm animals (Ts 0354400-027: 2016) were approved by the agency «Uzstandart». In the result low-toxic polymeric dosage forms of medamine against echinococcosis and helminthiasis have been created;

technological instruction (TI 03535440-027: 2017) for the production of «Medapek» («Karpek») was agreed with the Ministry of Agriculture and Water Management. In the result the import-substituted preparations using in veterinary practics have been obtained;

new polymer complexes on the base of Medamine are applied in the fundamental project FA-A11-T193 by the theme «Development technology of production of the highly effective drug «Medapek» («Karpek») against echinococcosis and other dangerous helminthiasis diseases for obtain «Medapek» («Karpek») against echinococcosis and other dangerous helminthic diseases» (certificate of the Academy of Sciences of Uzbekistan No.4/1255-3169 dated December 4, 2018). As a result, the technological reglament for production of a new veterinary preparations has been collaborated.

The structure and volume of the thesis. Dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusion, list of references and applications. The volume of the thesis is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н. Полимерные композиции на основе медамина и полиметакрилоилгликолевой кислоты// Жур. «Композиционные материалы»,- 2007, - №3, - С. 38-41. (02.00.00; № 4);
2. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А., Мухамеджанов Т. А., Садыков Т.С. Исследование взаимодействия альбендазола с полиметакриловой кислотой в водно-спиртовой среде// Жур. Вестник НУУз, г. Ташкент, - 2016, - № 3/2. - С.248-252. (02.00.00; № 12);
3. Малышев М.С., Ким С.Г., Мирзахидов Х.А. Исследование ликвации медамна и его полимернх комплексов с полиэлектролитами различной природы// Жур. Вестник НУУз, г. Ташкент, - 2017, - № 3/2, - С.428-433. (02.00.00; № 12);
4. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А., Исследование сорбции альбендазола гелями на основе пектовой кислоты// Universum: Химия и биология : электрон. Научн. журнал, - 2018, - № 12, - С. 33-38. (02.00.00; № 2)

II бўлим (II часть; part II)

5. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н., Садыков Т.С., Ходжаева М.А. Получение композиции на основе пектина и антигельминтного препарата медамина// Жур. «Композиционные материалы», - 2005, - №3, - С.13-15.
6. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н. Модификация пектина медамином// Республиканская Конференция молодых учёных «Актуальные проблемы науки о полимерах», - Ташкент, - 2004, - С.50-51.
7. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н. Взаимодействие антигельминтного соединения медамина с пектином// Тезисы докладов «Санкт-Петербургской конференции молодых учёных.», - Санкт-Петербург, - 2005, - ч. 2, - С. 41.
7. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н., Садыков Т.С. Особенности комплексообразования медамина с пектином в водной среде// Тезисы докладов Республиканской конференции молодых учёных, - Ташкент, - 2005, - С. 30.
8. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н., Садыков Т.С., Ходжаева М.А. Получение композиции на основе пектина и антигельминтного препарата медамина// Республиканская научно-техническая конференция «Новые технологии получения композиционных материалов на основе местного сырья», - Ташкент, - 2005г, - С.30-31.
9. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н., Садыков Т.С. Комплексообразование антигельминтного препарата медамина с

полиметакрилоилгликолевой кислотой// International Conference “Actual problems of polymers chemistry and physics”, - Tashkent, - 2006,- P.187-188.

10. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А., Садыков Т.С. Модификация антигельминтного препарата медамина водорастворимыми полимерами на основе гликолевой кислоты// V-Республиканская конференция молодых ученых-химиков «Проблемы биоорганической химии», - 2006, - Наманган, - С.62-63.

11. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н., Садыков Т.С. Получение полимерных комплексов антигельминтного препарата медамина// Third International Scientific Conference,- Samarkand,- 2006,- P.185-186.

12. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н., Садыков Т.С. Модификация свойств медамина различными карбоксилсодержащими полимерами// IV Всероссийская Каргинская Конференция «Наука о полимерах 21-му веку», - Москва, - 2007, - т. 2, - С.183.

13. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н., Абдураззакова Л.М. Модификация полиакрилоилгликолевой кислоты антигельминтным препаратом// УзМУ профессор-укитувчилари ва ёш олимларининг илмий-амалий конференция материаллари, -Ташкент, -2007, -С.8-10.

14. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н., Толстых А.В. Исследование кинетики ликвации антигельминтного преапарата медамина из его полимерных комплексов в различных условиях// УзМУ профессор-укитувчилари ва ёш олимларининг илмий-амалий конференция материаллари, - Ташкент, - 2007, - С.22-23.

15. Малышев М.С., Толстых А.В., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н. Изучение скорости высвобождения медамина из его полимерных комплексов в модельных условиях// III Санкт-Петербургская конференция молодых ученых с межд.участием «Современные проблемы науки о полимерах», - тезисы докладов, - Санкт-Петербург, - 2007, - С.144-145.

16. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н. Иссследование процесса комплексообразования антигельминтного препарата медамина с водорастворимыми pH- чувствительными полимерами на основе гликолевой кислоты// Республиканская научно–техническая конференция «Получение нанокомпозитов, их структура и свойства», - Ташкент, - 2007, - С.56-58.

17. Malishev M.S., Mirzakhidov Kh. A., Musaev U.N. On a process of formation of antyhelmintic preparation medamine complex with pectin and pectic acid// 7th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. - Abstracts, - Tashkent, - 2007, -P.297.

18. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А. Применение теории Шварца для оценки связывания медамина с пектовой кислотой// Материалы Международной научной конференции «Современные состояние и перспективы развития аналитической химии в Узбекистане», - Ташкент, - 2008, - С.146.

19. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А., Йованович Д.Д. Определение термодинамических параметров процесса сорбции медамина гелями на основе акрилоилгликолевой кислоты// Республиканская научно-практическая

конференция «Актуальные проблемы химии, физики и технологии полимеров» - Тезисы докладов, - Ташкент, - 2009, - С.146-148.

20. Малышев М.С., Хозяева Л.О., Мирзахидов Х.А. Ликвация медамина из его полимерных комплексов с полиметакрилоилгликолевой кислотой// Республиканская конференция молодых ученых «Актуальные проблемы науки о полимерах», - Ташкент, - 2010, - С.20-22.

21. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А., Мухамедиев М.Г. Исследование взаимодействия медамина с гидрофильными полимерами// Международная конференция «Наука о полимерах: вклад в инновационное развитие экономики», - Ташкент, - 2011, - С.96-98.

22. Малышев М.С., Махкамов М.А., Мирзахидов Х.А., Мухамедиев М.Г. Исследование сорбции лекарственных веществ гидрогелями на основе акрилоилгликолевой кислоты// Жур. «Сорбционные и хроматографические процессы», - Москва, - 2012, - -том 12. - вып.1, - С.133-138.

23. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А., Дюмин Д.А., Еникеева З.М., Мухамедиев М.Г. Модификация противоопухолевого препарата на основе алколоида колхамина пектином и полиметакриловой кислотой// Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы науки о полимерах», - Ташкент, - 2013., - С.84-86.

24. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А., Дюмин Д.А., Еникеева З.М., Мухамедиев М.Г. Исследование взаимодействия кофеина ацетата с пектином и полиметакриловой кислотой// Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы науки о полимерах», -Ташкент, - 2013., -С.72-74.

25. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А., Дюмин Д.А., Еникеева З.М., Мухамедиев М.Г. Получение лекарственных композитов на основе стимулчувствительных полимеров и азидина// Материалы Республиканской научно-технической конференции «Прогрессивные технологии получения композиционных материалов и изделий из них», - Ташкент, - 2015., - С.82-83.

26. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А. Махамаджанов Т.А., Бўриева Н.Г. Исследование взаимодействия альбендазола с полиметакриловой кислотой// Материалы Международной научно-практической Конференции «Актуальные проблемы отраслей химической технологии», - Бухара, - 2015., - С.168.

27. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А. Исмаилова М.А., Еникеева З.М., Садыков Т.С., Абдуразаков А.С. Исследование взаимодействия пектина с медамином и альбендазолом в водной и водно-спиртовой средах// Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривожи ва келажаги ”Илмий амалий анжумани материаллари тўплами”, - Тошкент, -2016., - С.177.

28. Малышев М.С., Мирзахидов Х.А. Модификация имидокарба полиметакриловой кислотой в водной и водно-органической средах// Материалы Республиканской научно-технической конференции “Горно-металлургический комплекс: достижения, проблемы и перспективы инновационного развития”, - Навои, - 2016, - С.416.

29. Малышев М.С., Пак С.Г., Мирзахидов Х.А. Оценка кинетических параметров связывания медамина с пектином, пектовой и полиакрилоилгликолевой кислотами методом Шварца//Вестник молодых ученых. Узбекистон Республикаси Фанлар Академияси, - Ташкент, - 2/2018, - С. 92-94.

Автореферат «ЎзМУ хабарлари» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди

Бичими 60x84$^{1}/_{16}$. Ризограф босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табоғи:3. Адади 100. Буюртма № 36.

«Тошкент кимё-технология институти» босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.