

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИ
АКАДЕМИК О.С.СОДИҚОВ НОМИДАГИ БИООРГАНИК
КИМЁ ИНСТИТУТИ**

Қўлёзма ҳуқукида

УДК 547.46.054

ЮЛДАШЕВ ХАБИБУЛЛА АБДУРАСУЛЬЕВИЧ

**ГЛИЦИРРИЗИН КИСЛОТАСИ ҲОСИЛАЛАРИНИНГ
СУПРАМОЛЕКУЛЯР КОМПЛЕКСЛАРИ СИНТЕЗИ ҲАМДА
БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

02.00.10. - Биоорганик кимё

Кимё фанлари номзоди
илмий даражасини олиш учун диссертация

АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ-2012

Диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси академик О.С.Содиқов номидаги Биоорганик кимё институти Полифеноллар лабораториясида бажарилган

Илмий раҳбар: кимё фанлари доктори, профессор
Далимов Давранбек Нигманович

Расмий оппонентлар: кимё фанлари доктори
Абдушукуров Анвар Кабирович
кимё фанлари номзоди, катта илмий ходим
Мухамедов Носирхон Саидалиевич

Етакчи ташкилот: Тошкент кимё - технология институти

Диссертация ҳимояси 2012 йил «___»_____куни
соат___да ЎзР ФА академик О.С.Содиқов номидаги Биоорганик кимё
институти қошидаги Д 015.21.01 Ихтисослашган Кенгаш йиғилишида бўлиб
ўтади. 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўчаси, 83-уй, телефон: (99871)
262-35-40

Диссертация иши билан ЎзР ФА академик О.С.Содиқов номидаги
Биоорганик кимё институти кутубхонасида танишиш мумкин.

Автореферат 2012 йил «___»_____да тарқатилди

Ихтисослашган Кенгаш
илмий котиби,
кимё фанлари номзоди

М.Б. Гафуров

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ УМУМИЙ ТАСНИФИ

Муаммонинг долзарблиги. Маълумки, ностероид яллиғланишга қарши препаратлар (НЯҚП) тиббиётда яллиғланиш, ўткир ва сурункали оғриқлар билан кечувчи турли патологик ҳолатларда ҳамда юрак, қон-томир тизимлари турли касалликлари, тромботик бузилишлар олдини олиш каби хусусиятлари туфайли бугунги кунда бошқа синфларга тааллуқли бўлган препаратлардан афзал туради.

Ҳозирда супрамолекуляр кимё соҳасининг ривожланиши натижасида сувда эримайдиган ёки кам эрийдиган препаратларни сувда эрувчан шаклга ўтказиш, даволаш самарасини сақлаган ҳолда дозасини камайтириш ҳамда терапевтик таъсирини узайтириш, заҳарлилиги ва салбий хусусиятларини йўқотиш учун уларнинг сувда эрувчан моддалар билан супрамолекуляр комплекслари олинмоқда. Модификатор сифатида сувда эрийдиган полимерлар билан бир қаторда солубилизациялаш хусусиятига эга бўлган қуйимолекуляр физиологик фаол табиий моддалар қўлланилмоқда.

Шундай табиий бирикмалардан бири Ўзбекистон ҳудудида кенг тарқалган ширинмия ўсимлиги *Glycyrrhiza glabra* илдизидан ажратиб олинadиган 18β-Н-глицирризин кислотаси (ГК) ва унинг ҳосилалари бўлиб, улар ошқозон-ичак яраларини, дерматит, нейродерматит, псориаз, бронхиал астма, шамоллаш ва бошқа касалликларни даволашда қўлланилади. Аммо, глицирризин кислотаси моноаммонийли (ГКМАТ), монопотрийли, монокалийли тузларининг тиббиётда қўлланиб келинаётган, қўшимча салбий таъсирга эга бўлган дори препаратлари билан олинган супрамолекуляр комплекслар деярли ўрганилмаган. Агар ГК ва унинг ҳосилаларини организмда эндоген интерферонни индукциялаш, ўзида бошқа моддаларни солубилизация қила олиш хусусиятига ҳамда яллиғланиш, ошқозон-ичак яраси, аллергия ва вирусга қарши юқори фаолликка эга эканини ҳисобга олинса, янги супрамолекуляр комплекслар келажакда юқори самарали, қўшимча салбий таъсири бўлмаган дори препаратларини яратилишига асос бўлиши мумкин.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозиргача ГК нинг турли биоген металллар билан қўш ҳамда нордон тузлари, мураккаб эфирлари, бошқа қатор ҳосилалари олинган, биологик фаоллиги ўрганилган. ГК нинг комплекс бирикма ҳосил қилиш хусусияти, унинг тиббиётда қўлланиладиган бир қатор дори препаратлари билан комплексларини олиш, молекуляр капсуллаш самараси ҳисобига уларнинг фаоллигини ошириш ва даволаш индексини кенгайтириш мақсадида қўлланилган. 18β-Н-ГК ва тузлари солубилизациялаш хусусиятига эга бўлгани боис, сувда деярли эримайдиган гидрокортизон, преднизолон, урацил, нистатин каби дори воситалари ГК ва ГКМАТ ишпирокида сувли эритмага ўтиши, олинган маҳсулотлар НЯҚП ларга хос бўлган салбий таъсирлардан ҳоли эканлиги таъкидланган.

Бироқ, ГК водород боғлар ҳисобига «меҳмон-мезбон» кўринишидаги клатрат ҳосил қилиши ва бунда «мезбон» сифатида ГК, «меҳмон» сифатида эса дори воситаси ишпирик этиши эътироф этилса-да, ГКМАТ нинг НЯҚП лар билан супрамолекуляр комплекслари синтези, тузилиши, уларнинг физик-кимёвий хусусиятлари ҳамда биологик фаоллиги тадқиқ этилмаган.

Диссертация ишининг илмий текшириш ишлари режалари билан боғлиқлиги. Тадқиқотлар ДИТД 15-15 “Маҳаллий хом ашё асосида ульцероген

таъсирсиз стероид бўлмаган яллиғланишга қарши самарали препарат яратиш ва ишлаб чиқиш” (2003-2005 йй), А-10-108 “Маҳаллий хом ашё асосида ЎРВИда интраназал усулда қўлланиладиган стероид бўлмаган яллиғланишга қарши препарат яратиш ва ишлаб чиқиш” (2006-2008 йй) ва ФА-А12-Т175 «Яллиғланишга қарши ГЛАС препарати, маҳаллий таъсир қилувчи Глилагин ва қон томири орқали юбориладиган Лаговин гемостатик препаратларининг дори шакллари технологиясини ишлаб чиқиш (2009-2011 йй)» лойиҳалари доирасида бажарилган.

Ишнинг мақсади: ГКМАТ асосида ацетилсалицил кислотаси, унинг аналоглари ҳамда компонентларининг сувда эрийдиган янги супрамолекуляр комплексларини синтез қилиш, кам захарли, ульцероген таъсирсиз ва кенг терапевтик таъсирга эга бўлган яллиғланишга қарши стероид табиатига эга бўлмаган дори воситасини яратишдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

- 1) ГК ни ширинмия илдизи қуюқ экстрактидан тоза ҳолда ажратиш;
- 2) ГК нинг моноаммонийли, мононатрийли ва монокалийли тузларининг ацетилсалицил (АСК), пропионилсалицил (ПСК), бутирилсалицил (БСК), салицил, бензой кислоталари, бензил спирти ва фенол билан комплексларини синтез қилиш, уларнинг физик-кимёвий хусусиятларини ўрганиш;
- 3) ГКМАТ билан АСК комплексларининг интерферон индукциялаш фаоллигини аниқлаш;
- 4) супрамолекуляр комплекс асосида НЯҚП субстанциясини олиш ва унинг дори шакллари (таблетка ва назал томчилар) ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти ва предмети. Тадқиқот объекти: ГК нинг моноаммонийли, мононатрийли ва монокалийли тузлари, БСК, ПСК, АСК, салицил, бензой кислоталари, фенол, бензил спирти, уларнинг супрамолекуляр комплекслари.

Тадқиқот предмети: супрамолекуляр комплекслар синтези, тузилиши, интерферон индукциялаш ҳамда яллиғланишга қарши фаоллигини ўрганиш.

Тадқиқот усуллари. биоорганик ва супрамолекуляр кимё усуллари, физик-кимёвий (қовушқоқлик) ва физикавий усуллар (оптик спектроскопия).

Химояга олиб чиқиладиган асосий ҳолатлар:

- 1) ГКМАТ асосида АСК, ПСК, БСК, бензой ва салицил кислоталари, бензил спирти, фенол билан турли нисбатда олинган супрамолекуляр комплекслар синтези ҳамда уларнинг айрим физик-кимёвий параметрлари;
- 2) супрамолекуляр комплексларнинг гидродинамик хусусиятлари;
- 3) супрамолекуляр комплексларнинг интерферон индукциялаш фаоллиги;
- 4) супрамолекуляр комплекс субстанцияси (“ГЛАС”) ва дори шакллариغا ВФМ лойиҳалари ва меъёрий-техник ҳужжатлар.

Илмий янгилиги. Биринчи бор глицирризин кислотаси моноаммонийли, -калийли, -натрийли тузлари билан ностероид яллиғланишга қарши препарат – АСК нинг, ГКМАТ нинг ПСК, БСК, салицил, бензой кислоталари, бензил спирти ва фенол билан турли нисбатдаги супрамолекуляр комплекслари олинди. Олинган комплексларнинг айрим физик-кимёвий параметрлари аниқланди.

ГКМАТ нинг мицелла ҳосил қилиш критик концентрацияси ҳамда илк бор унинг айрим комплекслари сувли эритмалари гидродинамик хусусиятлари ўрганилди.

Биринчи бор ГКМАТ ва унинг айрим комплекслари гель ҳосил қилиш хусусиятини (механизми) ўрганишга ҳаракат қилинди. ГКМАТ билан АСК комплексини (ГЛАС) сув-этанол муҳитида олиш жараёнида АСК қисман гидролизга учраб, салицил кислотасига ўтиши аниқланди ҳамда ушбу гидролиз тезлигини секинлаштириш усули кўрсатилди.

ГЛАС комплекси α - ва γ -интерферон учун самарали индуктор эканлиги, унинг интерферон индукциялаш таъсири 12 - 48 соат оралиғида максимал титри 2000 - 8000 бирликгача етиши аниқланди. Клиник олди, умумий ва специфик токсикологияси ҳамда умумий фармакологисияни ўрганиш бўйича тадқиқотлар жараёнида янги ГЛАС препаратининг специфик фаоллигини экссудатив, пролифератив ва альтератив яллиғланиш каби турли моделларда ўрганилди. Бу препарат каррагенин, формалин, гистамин, серотонин ва сирка кислота таъсирида чақирилган экссудатив яллиғланишга қарши яққол таъсирга эга эканлиги кўрсатиб берилди.

ГЛАС препарати АСК дан кучли анальгетик таъсирга эга бўлгани ва ульцероген таъсири йўқлиги боис маҳаллий хом ашё асосида ностероид яллиғланишга қарши янги – ГЛАС препаратни ишлаб чиқариш технологияси лойиҳаси яратилди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. ГКМАТ билан тузилиши мантиқан ўзгариб боровчи қатор моддалар - бутирилсалицил, пропионилсалицил, ацетилсалицил, салицил, бензой кислоталари, бензил спирти ва фенол билан турли нисбатдаги супрамолекуляр комплекс бирикмалари синтези устида систематик тадқиқотлар ўтказилди. Комплекс бирикмалар эритмаларининг гидродинамик хусусиятларини ўрганиш натижасида таркибдаги сувнинг структурланишига аввал мицелла ҳосил бўлиши, сўнгра псевдополимер тўрларнинг юзага келиши асосий сабаблиги тахмин этилди.

Илк бор ГК тузлари АСК ҳамда унинг аналоглари гидролизига каталитик таъсир етиши аниқланди ва унинг назарий тахмин қилинган механизми таклиф этилди.

ГЛАС препарати ЎРВИ касалликларини даволашда хориждан келтириლაётган бир қатор дори воситалари ўрнини босувчи маҳаллий хом-ашё асосида яратилган юқори самарали дори воситаси бўлиши мумкинлиги кўрсатилди. Ҳозирда ГЛАС субстанцияси ва дори шаклларига ВФМ, лаборатория ва тажриба-саноат регламенти лойиҳалари тайёрланган ва клиник синовлар ўтказишга рухсат олиш учун ЎЗР ССВ Фармакологик қўмига тақдим этилган.

Олинган натижаларнинг амалиётга тадбиқ этилиши. ГЛАС субстанциясини олиш учун ишлаб чиқилган тажриба-саноат регламенти лойиҳаси асосида 1 кг дан ортиқ субстанция олинган. Унинг турли кўринишидаги дори шакллари (0,05 г № 10, 20 таблеткаси ва 0,5 % 10-20 мл назал томчи) олиш учун тажриба-саноат регламенти лойиҳаси ишлаб чиқилган, 5000 дона таблетка ҳамда 200 флакон назал томчи клиник синовлар ўтказиш учун, Фармакологик қўмига топширилган.

ГК ва унинг тузлари супрамолекуляр комплекслари синтези, гель ҳосил қилиш ва физиологик фаоллиги механизмлари бўйича олинган натижалардан Мирзо

Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий Университети кимё факультети I курс магистрларига 5А 440410 – Биоорганик кимё, табиий ва физиологик фаол моддалар кимёси мутахассислиги бўйича “Биологик фаол бирикмалар таъсир механизми” махсус курсини ўқишда фойдаланилмоқда.

Диссертация ишининг муҳокамаси. Олинган натижалар қуйидаги Халқаро ва Республика миқёсида ўтказилган илмий анжуманларда муҳокама қилинган: академик С.Ю.Юнусов хотирасига бағишланган ёш олимлар илмий анжумани (Тошкент, 2004), "Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб муаммолари" (Тошкент, 2005, 2007), «Табиий хом ашёлар асосида дори воситаларининг олиниши, таҳлили ва қўлланишдаги ютуқлар» (Тошкент, 2006), «Совершенство взаимосвязи образования и науки в XXI веке и актуальные проблемы повышения качества подготовки высококвалифицированных специалистов» (Чимкент, Казахстан, 2006), 7th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. (Tashkent, 2007), IV Съезд микробиологов Узбекистана (Ташкент 2008), «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2009), Всероссийская конференция по органической химии, посвященная 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва, Россия, 2009).

Диссертация бўйича нашр қилинган ишлар. Бажарилган илмий тадқиқотларнинг асосий натижалари бўйича 6 та мақола ва 12 та маърузалар матни симпозиум ва конференциялар тўпламларида нашр этилган.

Диссертация хажми ва тузилиши. Диссертация кириш, адабиётлар таҳлили, олинган натижалар ва уларнинг муҳокамаси, тажриба қисми, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация матни 120 бетда баён этилган бўлиб, 29 та расм, 10 та чизма ва 8 та жадвални ўз ичига олган.

ИШНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Адабиётлар шарҳида ностероид яллиғланишга қарши препаратлар тўғрисида асосий маълумотлар, уларнинг синфланиши, таъсир механизми, салбий таъсирлари, глицирризин кислотаси, унинг ҳосилалари, биологик фаоллиги, интерферонлар индукцияси ва ҳосил бўлиш механизми тўғрисидаги маълумотлар таҳлил этилган.

Олинган натижалар ва уларнинг муҳокамасида ширинмия илдизининг қуюқ экстрактидан ажратиб олинган ГК сидан маълум усулда унинг тузларини олиниши, ГКМАТ нинг физик-кимёвий хусусиятлари, унинг фенол, бензил спирти, бензой, салицил, ацетилсалицил, пропионилсалицил ва бутирилсалицил кислоталари билан супрамолекуляр комплекслари синтези, физик-кимёвий константалари, тузилиши, гидродинамик хусусиятлари, комплекс ҳосил бўлиши ҳамда гидролизини математик моделлаш, ГКМАТ билан АСК комплекси фармакологик фаоллиги, ГЛАС дори шакллари технологик жараёнлари, ВФМ лойиҳаси, препаратни анализ натижалари баён этилган.

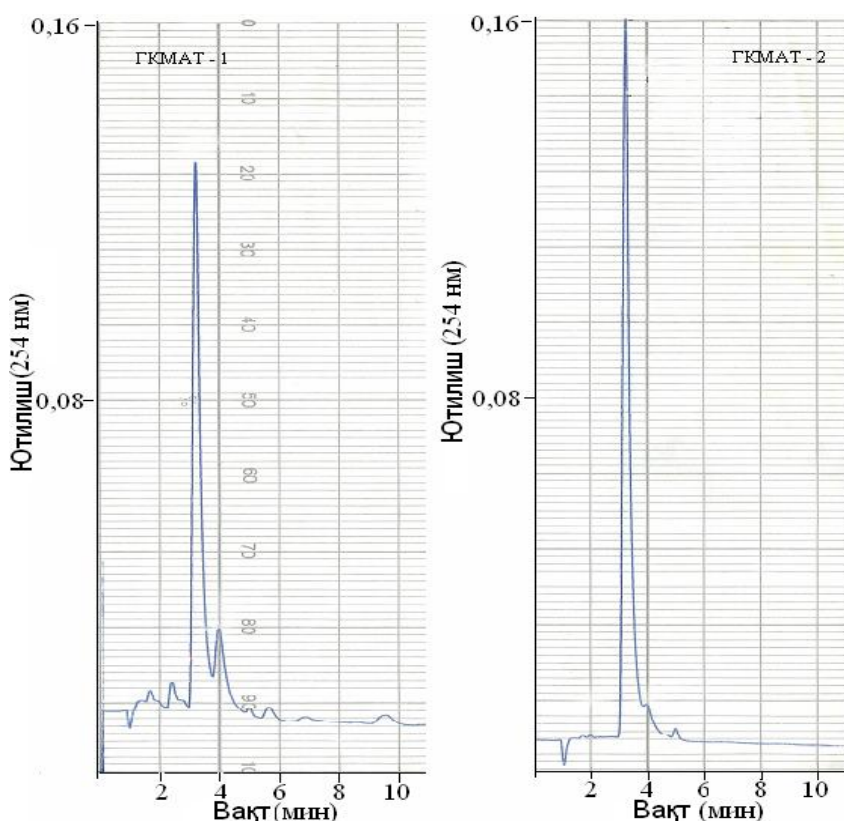
Тажриба қисмида бошланғич моддалар ҳамда комплекслар синтези батафсил ёритилган.

Иловаларда комплекслар спектрлари, графиклар, комплексларнинг фармакологик фаоллигига ва натижаларнинг ўқув жараёнига тадбиқ этилишига оид далолатномалар келтирилган.

ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ МУҲОКАМАСИ

1. Соф глицирринин кислотасини ажратиб олиш

ГК ни аввалдан маълум услубдан фойдаланилган ҳолда ширинмия илдизи куюқ экстрактидан ажратиб олинди. Сўнгги босқичда соф ҳолда ажратиб олинган кристалл ГК нинг суюқланиш ҳарорати ($T_{\text{суюқ}} = 222 \pm 2^\circ\text{C}$) ва қутбланган нурни буриш кўрсаткичи ($[\alpha]_D^{25} = +60 \pm 2^\circ$; $c = 0,05\%$; $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) адабиётларда келтирилган кўрсаткичларига мос келиши, тозалик даражаси 97% (ЮССХ бўйича) экани кўрсатилди (1-расм). Юқоридаги услуб бўйича соф ГК ажратиб олиш унуми 8-10% ташкил этиши маҳсулотнинг таннархини ортишига олиб келади. Ушбу муаммони ҳал этиш мақсадида изланишларимизни тозалик даражаси 97% ва ҳозирда “Глицирам” савдо белгиси

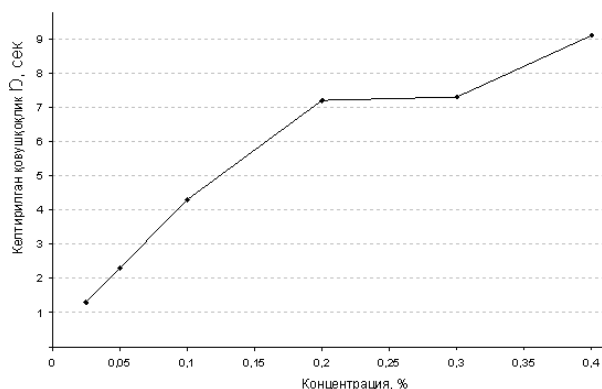


1-расм. ГКМАТ нинг юқори самарали суюқлик хроматографияси:
ГКМАТ-1 тозалик даражаси $75 \pm 2\%$, ГКМАТ-2 тозалик даражаси $97 \pm 2\%$

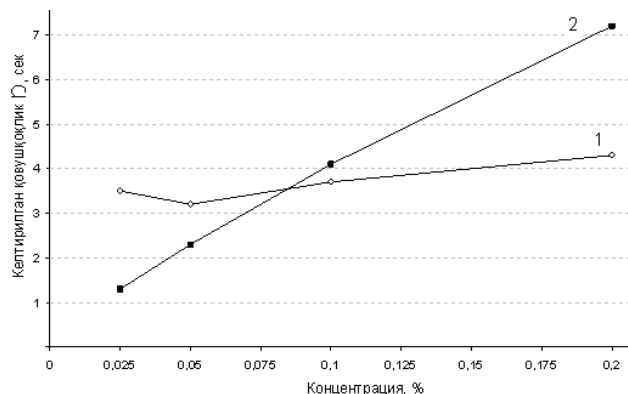
остида ишлаб чиқарилаётган ва тозалик даражаси $75 \pm 2\%$ ташкил этган ГКМАТ субстанцияси билан солиштирилган ҳолда ўргандик. ГКМАТ нинг тозалик даражаси $75 \pm 2\%$ ва $97 \pm 2\%$ бўлган намуналарини шартли равишда ГКМАТ-1 ҳамда ГКМАТ-2 деб белгиладик.

ГКМАТ эритмасида ҳосил бўлувчи мицелляр структуралар ҳамда уларни барқарорлаштирувчи кучлар табиатини аниқлаш мақсадида, ГКМАТ-1 ва ГКМАТ-2 эритмалари қовушқоқлигига турли агентлар: мочевино (молекулараро водород боғларини парчаловчи), ксилоза (гидрофоб таъсирлашувни экранловчи) ва KCl (электролит) ларнинг таъсири ўрганилди.

ГКМАТ-2 эритмаси келтирилган қовушқоқлигининг концентрацияга боғлиқлиги эгри чизигида 0,2% концентрацияга мос келувчи нуқтада синиш кузатилиши (4-расм) айнан шу концентрацияда эритмада структура ўзгариши бошланганини тасдиқлагани учун олинган супрамолекуляр комплекслар эритмаларининг гидродинамик хусусиятлари 0,2% ва ундан кичик бўлган концентрацияларда ўрганилди.



4-расм. ГКМАТ-2 сувли эритмасы келтирилган қовушқоқлиғининг концентрацияга боғлиқлиғи эгри чизиғи (МКК ни аниқлаш)

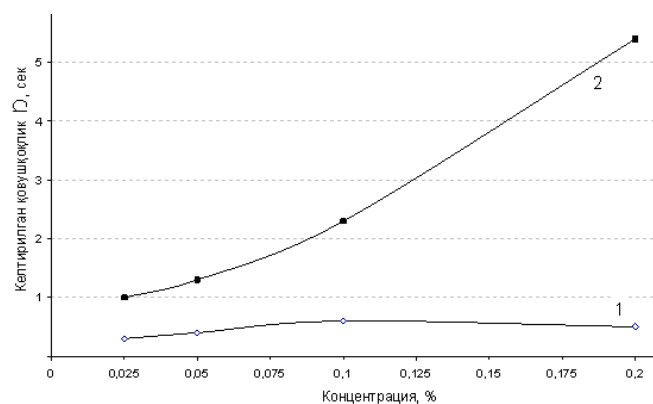


5-расм. ГКМАТ сувли эритмалари келтирилган қовушқоқлиғининг концентрацияга боғлиқлиғи эгри чизиқлари, 25°C
1) ГКМАТ-1; 2) ГКМАТ-2.

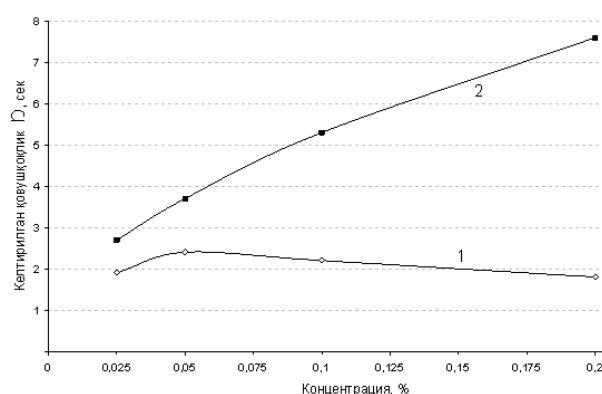
ГКМАТ-1 ва ГКМАТ-2 сувли эритмаларининг келтирилган қовушқоқлиғининг концентрацияга боғлиқлиғи эгрилари бир-биридан кескин фарқ қилади (5-расм). ГКМАТ-2 0,2% эритмасы қовушқоқлиғининг ГКМАТ-1 айни концентрациядаги эритмасы қовушқоқлиғига нисбатан юқори бўлиши эритмада кенг миқёсдаги структураланиш жараёни кечишидан далолат беради. Аксинча, ГКМАТ-1 учун мицелла ҳосил бўлиши билан борадиган структураланиш жараёни эритманинг 0,2% дан кичик концентрацияларда ҳам кузатилиши унинг таркибидаги йўлдош қўшимчалар орасидаги ўзаро таъсирланиш натижаси, деган хулосага олиб келади

0,1% ли ГКМАТ нинг 0,1н KCl эритмасы муҳитида келтирилган қовушқоқлиқнинг ортиб, оқувчанликнинг йўқолиши ва эритманинг гелъ ҳолатига ўтиши K^+ иони эритмадаги глицирризин кислотаси моноаммонийли тузлари молекуласининг структураланиш жараёнига таъсир этишидан далолат беради.

0,1 М мочевина эритмасыда ГКМАТ-1 қовушқоқлиғи кескин пасайиши, яъни структураланиш жараёни асосан водород боғлар ҳисобига мицелла ҳосил бўлиши билан бориши, ГКМАТ-2 молекуласи структураланиш жараёни нафақат водород боғлар ҳисобига, балки бошқа таъсирлашувлар (масалан, гидрофоб таъсир) натижасида вужудга келиши мумкинлигини кўрсатади (6-расм).



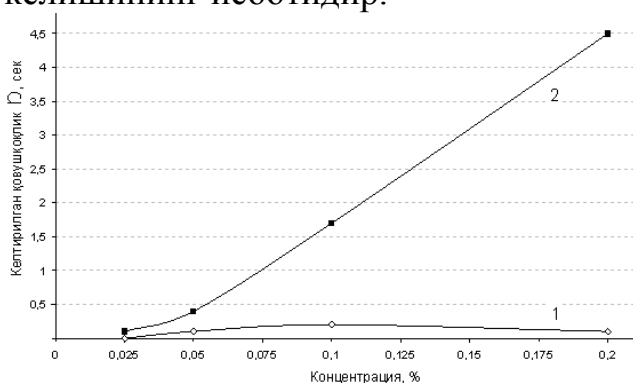
6-расм. 0,1 М мочевина муҳитида ГКМАТ сувли эритмалари келтирилган қовушқоқлиғининг концентрацияга боғлиқлиқ эгри чизиқлари 1) ГКМАТ-1; 2) ГКМАТ-2.



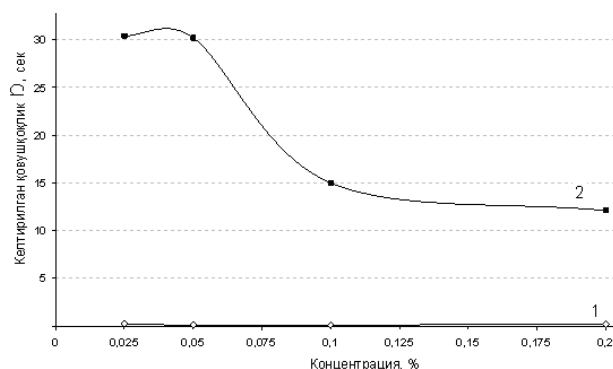
7-расм. 0,01М ксилоза муҳитида ГКМАТ сувли эритмалари келтирилган қовушқоқлиғининг концентрацияга боғлиқлиқ эгри чизиқлари 1) ГКМАТ-1; 2) ГКМАТ-2.

Гидрофоб таъсирланишга таъсир этувчи агент – 0,01 М ксилоза таъсирида ГКМАТ-2 дан фарқли равишда, ГКМАТ-1 таркибидаги йўлдош моддалар тизимланиш жараёнига таъсир этиши, ксилоза эса бу таъсирларни экранлаши кузатилди (7-расм).

ГКМАТ молекуласининг эритмада структураланиши ҳақидаги тахмин эритмалар қовушқоқлигига муҳитнинг таъсирини ўрганиш жараёнида олинган натижалар орқали ўз исботини топди. ГКМАТ эритмалари келтирилган қовушқоқлигининг 0,1н NaOH муҳитида концентрацияга боғлиқлиги графигидан (8-расм) кўриниб турибдики, ГКМАТ-1 эритмаси қовушқоқлиги ушбу шароитда концентрацияга боғлиқ бўлмаган ҳолда кескин камайиб боради. Демак, ишқорий муҳитда карбоксилат анионларнинг ионизацияси сабабли ГКМАТ-1 молекуласи водород боғлар ҳосил қила олмаслиги мицелляр структуранинг парчаланишига олиб келади. ГКМАТ-2 эритмаси қовушқоқлигининг ишқорий муҳитда олдинда келтирилган натижаларга нисбатан кескин ўзгармаслиги, ушбу молекуланинг структураланиши барқарорлиги таъминланиши нафақат водород боғлар ҳисобига, балки кучли гидрофоб таъсирлашув оқибатида ҳам вужудга келишининг исботидир.



8-расм. 0,1н NaOH (pH=10,3) муҳитида ГКМАТ сувли эритмалари келтирилган қовушқоқлигининг концентрацияга боғлиқлиги эгри чизиклари 1) ГКМАТ-1; 2) ГКМАТ-2



9-расм. 0,1н HCl (pH=2,9) муҳитида ГКМАТ эритмалари келтирилган қовушқоқлигининг концентрацияга боғлиқлиги эгри чизиклари 1) ГКМАТ-1; 2) ГКМАТ-2

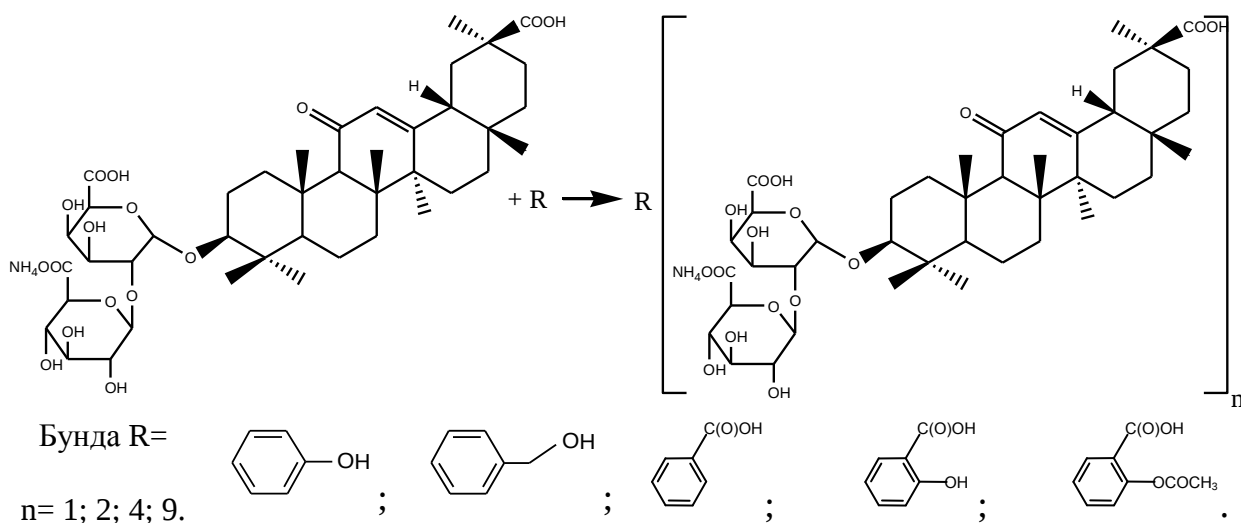
Кислотали шароитда ГКМАТ-2 эритмаси келтирилган қовушқоқлик эгри чизиги аномал равишда, яъни концентрация камайиши билан кескин ортиб бориши кузатилди (9-расм). Фикримизча, ГКМАТ нинг кичик концентрацияли эритмалари кислотали муҳитда осон гидролизланиб, ГК га ўтади ва бунинг оқибатида эритма қовушқоқлиги кескин ортади. ГКМАТ-1 нинг кислотали муҳитдаги эритмаси қовушқоқлиги эса сувдаги ва хаттоки, мочевина эритмасидаги қовушқоқлигидан кам.

Демак, кислотали муҳитда эритмадаги ГКМАТ-1 гидролизга учраб ГК га ўтмайди, эритма қовушқоқлиги камайишининг сабаби эса, молекула таркибидаги кислота гуруҳлари карбонил кислородининг протонланиши ва бунинг оқибатида, C=O ҳамда OH- гуруҳлари ўзаро водород боғ ҳосил қила олмаслигидир.

2. Супрамолекуляр комплекслар синтези ва уларнинг тузилиши

ГКМАТ ва АСК нинг супрамолекуляр комплексларини олиш ҳамда улар асосида сувда эрийдиган янги, кам захарли, ульцероген таъсирсиз ва кенг

терапевтик самарага эга бўлган НЯҚП ни яратиш мақсадида сув-этил спирти ёки сув-ацетон муҳитида қуйидаги моддалар синтез қилинди (1-схема).



1-схема. Супрамолекуляр комплекслар синтези

Комплекслар синтези унуми ҳамда айрим физик-кимёвий кўрсаткичлари 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

ГКМАТ нинг фенол-ацетилсалицил кислотаси қатори бирикмалари билан олинган супрамолекуляр комплекслари баъзи физик-кимёвий константалари

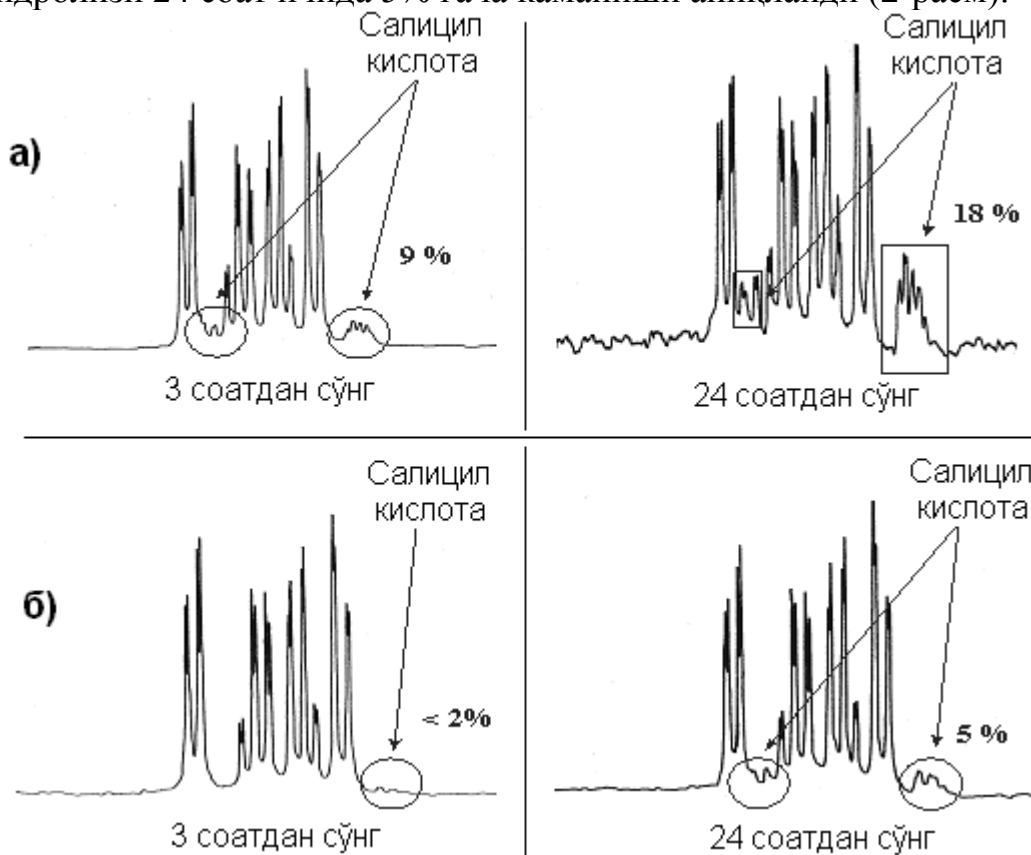
№	R	n	T _{суюк} , °C	[α] _D , (c= 0,5%)	Унум, %
1		1	162±2	+24,5; 50% EtOH	98
		2	184±2	+32,8; 50% EtOH	97
		4	196±2	+42,2; 50% EtOH	98
		9	206±2	+42,8; 50% EtOH	93
2		1	176±2	+38,2; 0,25% EtOH	98
		2	180±2	+33,4; 50% EtOH	95
		4	184±2	+28,4; 50% EtOH	97
3		1	176±2	+100,2; 50% EtOH	96
		2	188±2	+42,2; 50% EtOH	97
		4	196±2	+36,3; 50% EtOH	95
4		1	65±2	+28,2; 50% EtOH	95
		2	132±2	+56,0; 50% EtOH	98
		4	160±2	+40,3; 50% EtOH	96
5		1	68±70	+42,0; 50% EtOH	98
		2	72±74	+36,0; 50% EtOH	98
		4	80±82	+34,0; 50% EtOH	96
6	ПСК	4	184±2	+48,0; 0,25% EtOH	94
7	БСК	4	168±2	+51,0; 0,25% EtOH	95

Барча комплекс бирикмаларнинг суюқланиши углеводлар каби парчаланиш билан бориши кузатилди. Комплекс бирикмалар метил ва этил спирти, ацетон, хлороформ каби органик эритувчиларда эримайди. Сувда, спирт-сув ва ацетон-сув аралашмасида ҳамда ишқор ва ишқорий металлларнинг карбонатлари эритмаларида яхши эрийди.

Комплекслар сувда 1,0 % дан юқори концентрацияда барқарор гел ҳосил қилади.

Маълумки, АСК нафақат ишқор ва ишқорий металллар карбонатлари эритмаларида, балки ҳаво таркибидаги намлик таъсирида ҳам аста-секин сирка ва салицил кислоталари ҳосил қилиб парчаланади.

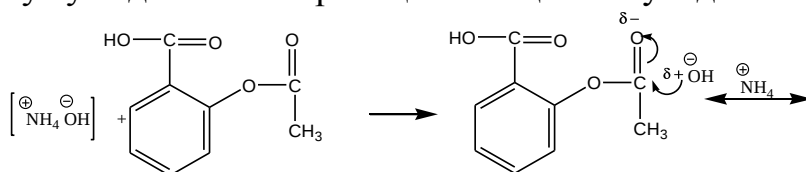
Олинган ГКМАТ:АСК комплексининг сув-спиртли эритмаларидаги гидролизи ЯМР спектроскопияси усули билан ўрганилганда, АСК молекуласи қисман гидролизга учраб, pH~ 6,0-8,0 да ҳосил бўлган салицил кислотаси миқдори 24 соат ичида 15-18% гача етиши, pH~2,0-3,0 да эса АСК нинг гидролизи 24 соат ичида 5% гача камайиши аниқланди (2-расм):



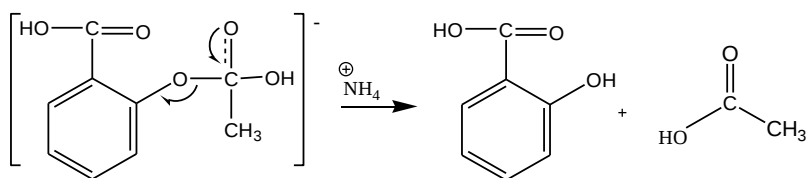
2-расм. ГКМАТ билан АСК комплексининг сув-спиртли эритмаларидаги гидролизи ЯМР –спектрлари а) нейтрал муҳитда pH~6,0-8,0, б) кучли кислотали муҳитда pH~2,0-3,0.

Комплекс таркибида АСК миқдорининг ортиши ушбу кислотанинг ГК ва унинг тузлари эритмаларида гидролизга учраш жараёни икки суткагача сусайтириши ҳамда ГК ва унинг монокалийли ва моносодрийли тузлари ҳам АСК ни катта тезликда гидролизга учратиши кузатилади.

Фикримизча, ГКМАТ билан АСК супрамолекуляр комплекси олиш жараёнида аммоний гуруҳининг АСК билан ўзаро таъсирлашуви натижасида карбонил гуруҳининг электрон танқис бўлган углерод атомига ОН-хужумидан кейин оралиқ анион ҳосил бўлади:



Ушбу реакция қайтмасдир, чунки ҳосил бўлган кислота дарҳол карбоксилат ионига ўтади ва натижада реакция муво-

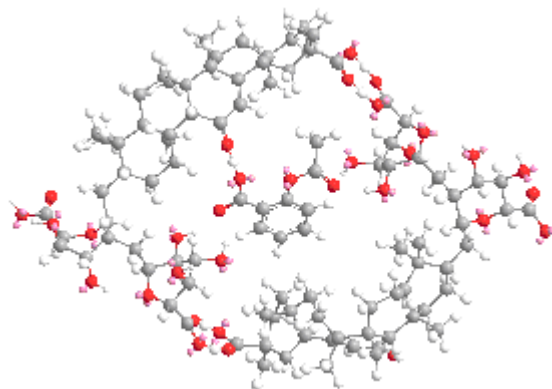


занати ўнг томонга
силжиб, гидролиз жараёни
охиригача боради. Синтез
қилинган комплекслар-
нинг ПМР - спектрлари

ГКМАТ билан АСК нинг (1:1) механик аралашмасига нисбатан ўрганилди. Аралашма спектрида кучсиз майдонда ароматик ҳалқанинг барча (4 та) протонлари алоҳида кимёвий силжишга (H_4 –7,95; H_3 –7,65; H_2 –7,40; ва H_1 –7,20 м.у.) эга бўлса, ГКМАТ:АСК комплекси спектрида ароматик протонларнинг силжишларида сезиларли ўзгаришлар кузатилди: H_4 –7,71; H_3 –7,21; H_2 ва H_1 сигналлари қўшилиб, маркази 6,70 м.у. да бўлган мультиплет ҳосил қилди. ГКМАТ нинг ПСК ва БСК билан комплекслари ПМР - спектрлари ҳам изоҳланган спектрга ўхшаш бўлиб, концентрацияларнинг ҳар хиллиги туфайли кимёвий силжишларда қисман ўзгариш бор. Кимёвий силжишларнинг бу даражадаги ўзгаришларни фақатгина комплекс ҳосил бўлиши билангина изоҳлаш мумкин.

Шундай қилиб, ГК тузларининг (монокалий, -натрий ва –аммоний) АСК ҳамда бошқа ацилсалицилатлар билан сув-спиртли шароитда молекуляр комплексларини олишда ацилсалицил кислоталарнинг салицил кислотагача гидролизланиш жараёни кучаяди, гидролиз тезлиги реакция муҳити (pH) ва ацилсалицилатлар концентрациясига боғлиқ.

Cambridge Soft Corporation фирмасининг ChemOffice ва MM2 дастурлари воситасида ацетилсалицил кислотасининг супрамолекуляр комплекси оптимал геометрик тузилиши ҳамда комплекс таркибидаги АСК гидролизи шароити назарий ҳисобланди.



Total Energy: 384.1171 ккал/моль

Математик моделлаш методи ёрдамида мезбоннинг икки молекуласи билан ацетилсалицил кислотасининг битта молекуласи орасида молекулалараро водород боғлар орқали комплекс ҳосил бўлиши ҳисобига АСК даги мураккаб эфир боғи сусайиши ва натижада меҳмоннинг гидролизи бошланиши ҳамда бу жараёнда туз молекуласининг ўзи катализатор вазифасини бажариши кўрсатилди. АСК молекуласи энергетик жиҳатдан қулай бўлган ҳолатда (384,1171 ккал/моль) мезбон молекулалари ҳосил қилган ҳалқа марказида жойлашиши тахмин этилди.

Спектроскопик усуллар ёрдамида реагентлар билан комплекс спектридаги фарқлар асосида ўзаро таъсирлашув (гидрофоб, Ван-дер-Ваальс ва бошқа) ҳамда боғлар ҳақида хулоса чиқариш имкони мавжудлиги боис олинган комплексларнинг тузилишини таҳлил қилишда уларнинг УБ- ва ИҚ-спектрлари маълумотларидан ҳам фойдаланилди.

ГКМАТ нинг ИҚ-спектрларини комплекслар спектрлари билан таққослаганда юзага келган катор ўзгаришларни кузатиш мумкин ва бу “меҳмон-мезбон” кўринишдаги комплекс бирикма ҳосил бўлганидан далолат беради (2- жадвал):

2 -жадвал

Супрамолекуляр комплекслардаги водород боғларнинг табиати

№	Комплекс	нисбат	Водород боғининг табиати
1	ГКМАТ:АСК	1:1	$\text{OH}_{\text{ГКМАТ}} \cdots \text{O}=\text{C}<$ (карбоксил, мураккаб эфир.)
2	ГКМАТ:АСК	2:1	$\text{OH}_{\text{ГКМАТ}} \cdots \text{O}=\text{C}<$ (карбоксил, мураккаб эфир.)
3	ГКМАТ:АСК	4:1	$(\text{NH}_4)^+ \cdots \text{O}=\text{C}-\text{OH}_{\text{АСК}}$
4	ГКМАТ:СК	1:1	$(\text{NH}_4)^+ \cdots \text{O}=\text{C}-\text{OH}_{\text{СК}}$
5	ГКМАТ:СК	2:1	$\text{OH}_{\text{ГКМАТ}} \cdots \text{OH}_{\text{СК}}$
6	ГКМАТ:БК	2:1	$(\text{NH}_4)^+ \cdots \text{O}=\text{C}-\text{OH}_{\text{БК}}$

ГКМАТ билан бензой кислотаси комплекси спектрида бензой кислотаси $-\text{COOH}$ гуруҳи ютилиш максимуми (1687 см^{-1}) йўқолиши ҳамда ГКМАТ га тегишли $-\text{COOH}$ гуруҳлари ютилиш чизиқлари ($1720-1697 \text{ см}^{-1}$) кучсиз майдонга томон қисман силжиши (1703 см^{-1}), $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-$ ва $\text{O}=\text{CO}-\text{NH}_4^+$ гуруҳларига тегишли ютилиш максимумлари (мос равишда 1657 ва 1650 см^{-1} да) қайд этилиши комплекс бирикма ҳосил бўлганини тахмин қилиш имконини берди. Комплекс спектрида $-\text{C}=\text{O} \cdots \text{NH}_4^+$ (1650 см^{-1}) ва $-\text{C}=\text{O} \cdots \text{H}-\text{O}-\text{H}$ боғларга хос (1705 см^{-1}) янги ютилиш максимумлари кузатилди.

Меҳмон молекуласи табиати ва компонентлар нисбатининг ўзгариши ҳосил бўлаётган водород боғлар характерига таъсир этади.

Масалан, ГКМАТ билан СК нинг 1:1 нисбатдаги комплекси спектрида 1728 см^{-1} да юқори частотали $-\text{C}=\text{O} \cdots \text{H}-\text{O}-\text{H}$ боғига, 1660 см^{-1} да $\text{O}=\text{CO}-\text{NH}_4^+$ ва 1643 см^{-1} да $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-$ гуруҳларига хос ютилиш максимумлари қайд этилиши комплекс ҳосил бўлишида ГКМАТ нинг NH_4^+ катиони ва СК нинг карбоксил гуруҳи иштирок этаётганидан далолат беради.

Аксинча, ушбу моддаларнинг 2:1 нисбатдаги комплекси спектрида ГКМАТ ҳамда СК нинг озод карбоксил гуруҳлари ютилиш максимумлари сақланиб, водород боғ ГКМАТ углевод қисмидаги гидроксил гуруҳлари ($3200-3500 \text{ см}^{-1}$) ҳамда СК нинг OH – гуруҳи орасида ҳосил бўлаётганидан далолат беради.

ГКМАТ билан АСК нинг 1:1 моляр нисбатдаги комплекси спектрида АСК молекуласига хос 1755 см^{-1} ва 1693 см^{-1} даги ютилиш чизиқларининг йўқолиши, ГКМАТ даги эркин ва туз ҳосил қилишда қатнашган $\text{O}=\text{CO}-\text{NH}_4^+$ карбонил гуруҳлари ютилиш максимумлари сақланиб қолиши кузатилди. Спектрдаги 1720 см^{-1} да ютилиш интенсивлиги ортиши ва 1705 см^{-1} да янги ютилиш кузатилиши асосида комплекс бирикма ГКМАТ углевод қисми OH

гуруҳи билан АСК нинг мураккаб эфир ва озод карбоксил $C=O$ гуруҳлари таъсирлашуви оқибатида юзага келаётгани ҳақида хулоса чиқариш мумкин.

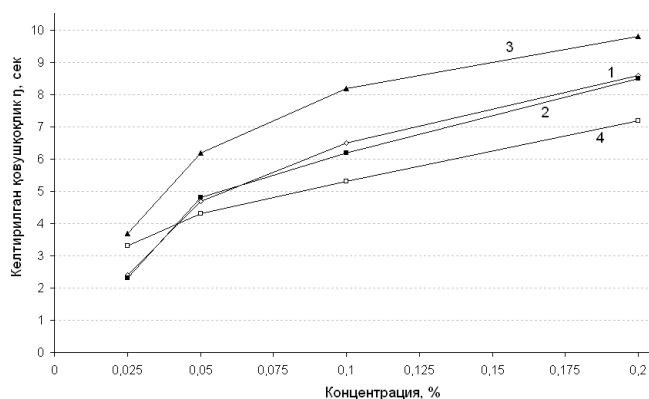
ГКМАТ ва АСК нинг 2:1 нисбатдаги комплекси спектрида 1726 см^{-1} ва $3250\text{--}3500\text{ см}^{-1}$ лардаги ютилиш максимумлари интенсивлигининг ортиши молекулалараро водород боғларнинг юзага келиши билан изоҳланиши мумкин.

ГКМАТ ва АСК нинг 4:1 нисбатдаги комплекси спектрида АСК молекуласига хос 1755 см^{-1} ва 1693 см^{-1} даги ютилиш чизиқлари ўрнига 1723 см^{-1} ва 1658 см^{-1} лардаги ютилиш максимумлари кузатилиши, бу комплексда водород боғлар асосан ГКМАТ углевод қисми OH гуруҳлари, NH_4^+ катиони ва АСК нинг мураккаб эфир ҳамда карбоксил гуруҳлари ($C=O$) иштирокида ҳосил бўлишидан далолат беради.

Хулоса қилиб, комплекслар озод карбоксил ва мураккаб эфир ҳосил қилишда иштирок этган карбоксил гуруҳлари ($C=O$) ва ГКМАТ нинг (NH_4^+) катиони ҳамда туз таркибидаги икки молекула кристаллизацион сув орасидаги водород боғлар, шунингдек, компонентлараро гидрофоб таъсирлашув боис юзага келишини тахмин қилиш мумкин. ГКМАТ билан АСК ҳамда шу қатордаги моддалар комплекслари ИҚ-спектрлари $3500\text{--}3250\text{ см}^{-1}$ да OH – гуруҳига, $1728\text{--}1718$ ва $1656\text{--}1648\text{ см}^{-1}$ да агликоннинг туташ карбонилига таалукли ютилиш максимумлари билан характерланади. Реагентларнинг OH ва $C=O$ гуруҳларига хос ютилиш максимумлари паст частотали соҳага $5\text{--}20\text{ см}^{-1}$ га сурилиши комплекслар водород боғлар ҳисобига ҳосил бўлаётганидан далолат беради.

Комплексларнинг УБ –спектрлари таҳлил қилинганда ГКМАТ:АСК 1:1 ва 2:1 нисбатида 256 нм да ГКМАТ туташ карбонил гуруҳига ($O=C-C=C-$) хос ва 239 нм ютилиш максимумлари кузатилди. АСК га характерли 225 нм ҳамда 300 нм даги ютилиш чизиқларининг йўқолиши комплекс ҳосил бўлишидан далолат беради. ГКМАТ ва АСК нинг 4:1 нисбатдаги комплекси спектрида 239 нм ва 300 нм даги ютилиш максимумлари йўқлиги ва 257 нм да ютилиш максимуми кузатилишидан бу бирикма сиртқи таъсирлардан холи ва асосан водород боғлар ҳисобига ҳосил бўлиши тахмин қилинди.

Супрамолекуляр комплекслар таркибидаги «меҳмон» молекулалар табиати ГКМАТ эритмаларининг гидродинамик хоссаларига сезиларли таъсир қилади (10-расм). ГКМАТ-2 билан АСК ёки СК комплексларида «меҳмон» миқдорининг ортиши эритмалар қовушқоқлигини ортишига олиб келади. БК молекуляр комплекслари $0,2\%$ ли эритмаларининг қовушқоқлиги ГКМАТ-2 эритмаси қовушқоқлиги билан бир хил, $0,2\%$ дан кам концентрацияда молекуляр комплексларнинг қовушқоқлиги ГКМАТ-2 қовушқоқлигидан юқори бўлишининг сабаби «меҳмон» молекуласи ГКМАТ-2 молекуласининг структурланиш жараёнини кучайтириши ҳамда $СК > АСК > БК$ қаторида кутблиликини ортиши билан мицелла ҳосил қилиш хоссаси кучайишидир. Комплекслар қовушқоқлигининг ҳароратга боғлиқлигини ўрганишдан шу нарса кўриндики, паст ҳароратларда (25^0 C) юқори самара билан водород боғлари ҳосил бўлиши ҳисобига нисбатан кутблироқ бўлган

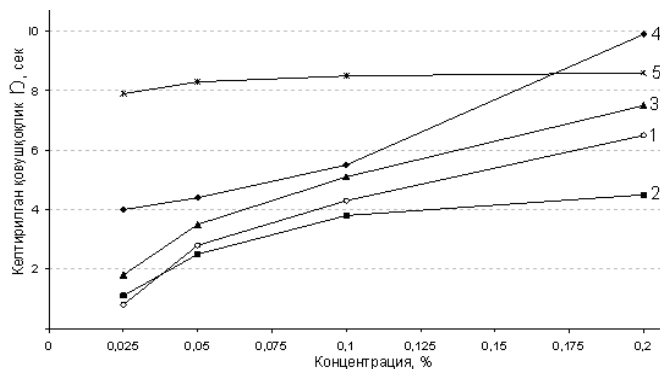


10-расм. Супрамолекуляр комплекс бирикмалар сувли эритмалари келтирилган қовушқоқлигининг концентрацияга боғлиқлиги (25°C): 1) ГКМАТ-2: СК 2:1; 2) ГКМАТ-2: АСК 4:1; 3) ГКМАТ-2: СК 2:1; 4) ГКМАТ-2: БК 1:1.

си қовушқоқлиги гидрофоб табиатга эга бўлган БК комплексиникидан 3 баравар катта қийматга эгалиги юқоридаги фикрни тасдиқлайди.

Водород боғларини парчаловчи ва гидрофоб ўзаро таъсирни кучайтирувчи мочеина иштирокида эса юқори қовушқоқлик ГКМАТ нинг БК билан молекуляр комплекслари эритмаларида кузатилади. Бу эса кучли ўзаро гидрофоб таъсир борлигидан ва БК структурланиш жараёнига қўшилганидан далолат беради (11-расм).

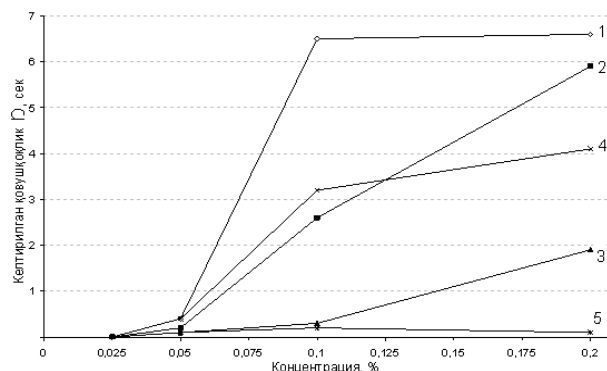
Ишқорий муҳитда (рН 10,3) ГКМАТ-1 нинг АСК ва СК билан молекуляр комплекслари эритмаларининг қовушқоқлиги кескин (деярли нолгача) камайишини (12-расм) мицелляр структураларнинг деярли бутунлай парчаланиши, ГКМАТ карбоксил гуруҳларининг нейтралланиши ва уларнинг карбоксилат - ион кўринишига ўтиб, водород боғлар ҳосил қилиш хусусиятини йўқотиши билан тушунтириш мумкин.



11-расм. Супрамолекуляр комплекслар келтирилган қовушқоқлигининг 0,01 М мочеина эритмасида (25°C) концентрацияга боғлиқлик эгрилари 1) ГКМАТ-2: АСК 1:1; 2) ГКМАТ-2: АСК 4:1; 3) ГКМАТ-2: СК 1:1; 4) ГКМАТ-2: БК 1:1; 5) ГКМАТ-2: БК 2:1.

меҳмон молекулаларида, ҳароратнинг кўтарилиши билан (40°C) ўзаро гидрофоб таъсирлар асосий роль ўйнайди. Шунинг учун бу ҳароратда, СК ва АСК га қараганда, гидрофоблиги юқори бўлган БК молекуляр комплекслари нисбатан юқори қовушқоқликка эга.

Ўзаро гидрофоб таъсирлашувни экранловчи ксилоза эритмасида нисбатан гидрофил молекула ҳисобланадиган СК нинг комплек-



12-расм. Супрамолекуляр комплекслар келтирилган қовушқоқлигининг 0,1н NaOH (рН-10,3) эритмасида (25°C) концентрацияга боғлиқлик эгрилари 1) ГКМАТ-2: АСК 1:1; 2) ГКМАТ-2: АСК 4:1; 3) ГКМАТ-2: СК 2:1; 4) ГКМАТ-2: БК 2:1; 5) ГКМАТ-1: АСК 1:1.

ГКМАТ-2 эритмаларида тизимланишнинг барқарорланиши фақат водород боғлар ҳисобига эмас, балки ўзаро гидрофоб таъсирлар ҳисобига бўлиши мумкин деган таҳмин унинг молекуляр комплекслари эритмалари

ковушқоқлиги ишқорий муҳитда, айниқса юқори концентрацияда ($C=0,2\%$) жуда кам пасайиши билан тасдиқланади.

Кислотали муҳитда комплекслар қовушқоқлик эгриларининг аномал характерга эга бўлиши – яъни, η нинг қиймати концентрация ортиши билан пасайиши ($C=0,05\%$; $0,025\%$) ГКМАТ-2 нинг кичик концентрацияларда ГК га ўтиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

ГКМАТ-2 нинг моддалар билан молекуляр комплекслари эритмаларининг қовушқоқлигига K^+ таъсирини ўрганилганда, қовушқоқлик кескин ошиши маълум бўлди. Бу ҳолат K^+ иони радиусининг ўзаро гидрофоб-гидрофил таъсир ҳосил қилувчи функционал гуруҳлар орасидаги масофага яқинлиги сабабли фазовий тўрсимон структураларнинг барқарорлашуви билан изоҳланиши мумкин. Шунингдек, молекуляр комплексларнинг $0,1\%$ ва ундан юқори концентрацияли эритмаларида оқувчанликнинг йўқолиши ва эритмаларнинг гел ҳолатга ўтиши кузатилди.

Демак, БК, СК ва АСК молекулалари комплекс ҳосил қилиш жараёнида сувли эритмаларда ГКМАТ ҳосил қилган мицеллалар орасига жойлашади ва бу жойлашиш вақтида гидрофоб таъсирлашув ва водород боғлар ҳосил бўлади.

3. Глицирризин кислотаси моноаммонийли тузи ва ацетилсалицил кислотаси супрамолекуляр комплексининг (ГЛАС) фармакологик фаоллиги тадқиқи

Маълумки, ўткир яллиғланиш реакциясининг юзага келишида кўп сонли медиаторлар иштирок этади (гистамин, серотонин, лизосомал ферментлар, иммун таъсир механизмлари, эркин радикалли жараёнлар, кининлар, цитокинин ва бошқалар). Уларнинг ҳосил бўлиши ва босқичма-босқич ажралиб чиқиши яллиғланиш характери ва жароҳатлаш омили интенсивлиги ҳамда таъсир муддатининг узайишини акс эттиради. Қайд этилган медиаторлар нисбатининг ўзгариши яллиғланиш жараёнининг ўткир ҳолатдан сурункали ҳолатга ўтишига ҳамда тўқима реакцияларида пролифератив компонентларининг устунлига олиб келади. НЯҚПлар эса, жароҳатловчи омил характери, фазаси ва жараён босқичидан қатъий назар, ҳар қандай турдаги яллиғланиш реакциясининг тўхташи ёки секинлашишига олиб келади.

Супрамолекуляр комплекснинг яллиғланишга қарши ва яра битириш фаоллиги турли флогогенлар таъсирида чақирилган экссудатив яллиғланиш моделида, пролифератив яллиғланишга ва иммун системасига таъсири ҳамда захарлилигини ўрганиш бўйича клиник олди синовлари ўтказилди.

ГЛАС нинг фармакологик фаоллиги ЎЗР ФА академик О.С.Содиқов номидаги Биоорганик кимё институтининг Фармакология лабораторияси ходимлари (б.ф.н. Выпова Н.Л., Казанцева Д.С.) томонидан ўрганилган (далолатномалар илова қилинади).

ГЛАС комплексининг интерферон индукциялаш фаоллиги бир неча усул (перорал, интраназал, ректал усуллари ва қорин бўшлиғига юбориш) ва дозада (3, 5, 10, 25, 50 и 100 мг/кг) тадқиқ этилди.

Энг юқори интерферон индукциялаш фаоллиги 10 мг/кг дозада кузатилди. Ректал усулда юборилганда интерферон титри 4096-8192 бир/мл, перорал усулда

2048 бир/мл, интраназал усулда 1024-2048 бир/мл, қорин бўшлиғига юборилганда 2048-4096 бир/мл ни ташкил қилди (3-жадвал).

3-жадвал

ГЛАС комплексини турли дозада юборилганда сичқонлар қонида
интерферон тўпланиши динамикаси

ГЛАС комплекси дозаси, мг/кг	Юборилиш усули	Интерферон фаоллиги бир/мл
5	Қорин бўшлиғига	1024
10		2048-4096
25		2048
50		1024-2048
5	Перорал	128-256
10		2048
25		2048
50		1024-2048
5	Ректал	2048
10		4096-8192
25		2048
50		1024-2048
5	Интроназал	4
10		1024-2048
25		512
50		256-512
Назорат (физ. эритма)	Ректал Интроназал	--

Иммунитетни стимуллаш фаоллиги тимус ва талокдаги ядро тутувчи хужайралар вазнининг ва ҳайвон қонидаги интерферон титрининг ортиши билан баҳоланди.

Яллиғланишга қарши фаоллиги ўткир экссудатив яллиғланиш моделида каламушларда субплантар усулда юборилган 0,1мл 1% каррагенин, 2% формалин, 0,5% серотонин, 0,1% гистамин ва 1% сирка кислотасини (1 мл/100 г ҳайвон оғирлигига нисбатан) қорин бўшлиғига юбориш орқали чақирилган яллиғланиш моделларида ўрганилди (4-жадвал). ГЛАС (10 ва 25 мг/кг), АСК (100 мг/кг, ЕД₅₀ каламушлар учун) ҳамда ГКМАТ (50 мг/кг) каламушларга флогогенлар юборилишидан 1 соат аввал таъсир эттирилди.

Тадқиқотлар, ГЛАС комплекси каррагенин, формалин, серотонин, гистамин ва сирка кислотаси ёрдамида чақирилган экссудатив яллиғланишга қарши яққол таъсирга эга эканлигини кўрсатди. Комплекс бирикма дастлабки моддаларга қараганда 2 ва ундан кўп марта кичик дозада АСК (каррагенин ва сирка перитонити модели) ва ГКМАТ га (гистамин ва серотонин модели) хос бўлган таъсирларни ўзида мужассам қилган ҳамда мембрана оксиллари деструкциясига (формалин модели) ижобий таъсир этди. Фақат каррагенин модели шишига таъсир этувчи АСКдан фарқли ўлароқ, ГЛАС комплекси ўткир ҳамда сурункали экссудатив яллиғланиш натижасида юзага келувчи шишларни 30-60% га йўқотиши кўрсатилди, яъни моддаларнинг фармакологик хусусиятлари кучайиши - синергизми кузатилди.

ГЛАС комплекси ва АСК нинг антиэкссудатив фаоллиги, терапевтик ва хавфсизлик индекслари

Доза	Антиэкссудатив фаоллик, %					LD ₅₀ мг/кг	ED ₅₀ мг/кг	Тер.инд. LD ₅₀ /ED ₅₀
	Кара- генин	Пере- тонит	Фор- малин	Серо- тонин	Гис- тамин			
ГЛАС /10	50	51	50	40	50	10000	12	833
ГЛАС/ 25	77	77	51	58	72			
*АСК/ 100	50	54	37	32	25	1600	100	16
*МАСГК/ 50	49	49	50	70	62	10000	50	200

*- назорат

ГЛАС комплексининг терапевтик индекси (LD₅₀/ED₅₀) ГКМАТ терапевтик индексдан 4 марта ва АСКдан 52 марта юқори, заҳарлилик кўрсаткичи АСКга нисбатан 6 марта кам эканлиги аниқланди (4-жадвал).

Комплекснинг тери ярасини (ташқи) битириш фаоллигини ўрганиш бўйича тадқиқотлар каламушларда ўтказилди. Синалган комплекс яра юзасини тозаланиш ва битиш вақтини 10 ва 25 мг/кг дозаларда 9-15 кунга қисқартириши ҳамда бу таъсир дозага боғлиқ бўлиб, доза ортиши билан самарадорлик ортиши (25 мг/кг дозада - 50%) аниқланди.

Пролифератив яллиғланишга ГЛАС комплекси таъсири ўрганилганда сурункали яллиғланишнинг “адьювант” моделида унинг пролифератив яллиғланишга яққол қарши таъсир этиши ҳамда у профилактик ва даволаш таъсирга эга эканлиги, 10 ва 25 мг/кг дозаларда ГЛАС комплекси пролифератив таъсири бўйича АСК дан 2 марта устунлиги кўрсатилди.

Клиник олди умумий фармакологик ва токсикологик тадқиқотлари шуни кўрсатдики, ГЛАС комплекси:

а) V синфга мансуб кам заҳарли бирикма (сичқон ва каламушларга перорал ва қорин бўшлиғига юборилганда LD₅₀ -10 000 мг/кг дан юқори);

б) кумулятив, аллергия ва тери-резорбтив таъсирга эга эмас;

в) ҳар куни бир ёки кўп марта перорал усулда юборилганда ҳайвонлар вазни динамикаси ва ҳаракати, қоннинг периферик кўрсаткичларига, жигар, буйрак ҳамда бошқа аъзолар, тўқималар патоморфологияси ва функциясига заҳарли таъсир кўрсатмайди;

г) сурункали юборилганда эритроцитлар гемолизига таъсир этмайди, аммо кам миқдорда турғун гипокоагуляция чақиради, бу тромбоцитлар агрегацион фаоллигини сусайиши ва жигарда прокоагулянтлар синтези камайиши ҳисобига бўлиши мумкин;

д) юрак-қон томир тизимига ва нафас олишга, организм марказий ва периферик нерв системасига яққол таъсир этмайди.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқотлар натижалари ГЛАС комплекси интерферон индукциялаш, яққол антиэкссудатив, яллиғланишга қарши, яра битириш хусусиятларига эга эканлигини ва шу билан бирга организмга токсик таъсир этмаслигини кўрсатди.

ГЛАС таблеткалари ва назал томчилари олиш технологиялари Тошкент фармацевтика институти ходимлари фарм.ф.д., профессор Х.М. Юнусова ва фарм.ф.н. З.Х.Зуфаровалар билан ҳамкорликда ишлаб чиқилди.

ГЛАС препарати учун меъёрий -техник хужжатларни ишлаб чиқиш

ГЛАС препарати сифат ва миқдорий анализлари бўйича барча ишлар ХI Давлат Фармакопеяси (I, II т.) талабларига мувофиқ бажарилди.

Субстанция ва дори шакллариининг Фармакопея мақоласини ишлаб чиқишда уларнинг ташқи белгилари, суюқланиш ҳарорати, оптик фаоллиги ва эрувчанлиги аниқланди, УБ- ва ИҚ- спектрлари олинди, сифат реакциялари танланди. Субстанция эритмасининг тиниқлиги, ранги ва рН муҳити, сульфат золи, хлоридлар ва оғир металллар кўрсаткичлари ўрганилди. Бундан ташқари, ГЛАС субстанцияси таркибидаги асосий компонентлар ва ёт моддалар миқдорини юқори самарали суюқлик хроматографияси (ЮССХ) бўйича аниқлаш усули ишлаб чиқилди.

Олинган натижаларга асосланиб ГЛАС субстанцияси ва дори шакллари учун Вақтинчалик фармакопея мақоласи, таблетка (0,05 г) ва интроназал томчи (0,05%) дори шакллариини олиш технологиялари лойиҳалари ҳамда таблетканинг тажриба партияси ишлаб чиқилди, клиник синовлар ўтказишга руҳсат олиш учун ЎЗР ССВ нинг ТТ ва ДВСНҚББ га тақдим этилди. ГЛАС субстанциясини олиш лаборатория регламенти, таблетка ва интроназал томчи дори шакллариини олиш технологиялари лойиҳалари ишлаб чиқилди.

ХУЛОСАЛАР

1. Глицирризин кислотаси тузларининг 18 та янги супрамолекуляр комплекслари илк бор синтез қилинди. Комплексларнинг физик-кимёвий константалари аниқланди, уларнинг тузилиши ИҚ- ва УБ-спектрлар ёрдамида тасдиқланди.

2. ГКМАТ нинг янги комплекслари «меҳмон» ва «меzbон» моддалар орасида водород ҳамда гидрофоб боғлар эвазига юзага келиши спектрлар (ИҚ-, УБ) асосида тасдиқланди.

3. Сув молекулалари структураланиш жараёни ва эритма қовушқоқлигига таъсир этувчи кучлар табиатини ўрганиш мақсадида ГКМАТ-1 (75%) ва ГКМАТ-2 (97%) эритмаларининг (0,2% ва ундан кичик бўлган концентрацияларда) турли агентлар: мочевина (молекулалараро водород боғларини парчаловчи), ксилоза (гидрофоб таъсирлашувга таъсир этувчи) ва КСI (электролит) таъсирида гидродинамикаси ўрганилганда, эритмаларда структураланиш жараёни нафақат водород боғлар ҳисобига, балки кучли гидрофоб таъсирлашув оқибатида ҳам вужудга келиши мумкинлиги аниқланди.

4. ГКМАТ нинг молекуляр комплекслари эритмаларининг (0,2% ва ундан кичик бўлган концентрацияларда) гидродинамик хоссалари ўрганилганда:

- меҳмон моддаси ГКМАТ-2 молекуласининг структурланиш жараёнини кучайтириши натижасида молекуляр комплексларнинг қовушқоқлиги юқори бўлиши ҳамда $СК > АСК > БК$ қаторида қутблилиқни ортиши билан мицелла ҳосил қилиш хоссаси кучайиши;
- БК, СК ва АСК молекулалари комплекс ҳосил қилиш жараёнида ГКМАТ нинг сувли эритмаларда ҳосил қилган мицеллалари орасига жойлашиши ва бу жойлашиш вақтида гидрофоб таъсирлашув ва водород боғлар ҳосил бўлиши;
- баъзи комплексларда (ГКМАТ-1:АСК 1:1; ГКМАТ-2:СК 2:1) ишқорий муҳитда (рН 10,3) мицелляр структураларнинг деярли бутунлай парчаланиши;
- ГКМАТ карбоксил гуруҳларининг нейтралланиши натижасида молекула водород боғлар ҳосил қилиш хусусиятини йўқолиши;
- кучли электролит таъсирида комплекслар эритмаларида оқувчанлик йўқолиши ва эритмалар гел ҳолатга ўтиши аниқланди.

5. ГК билан АСК нинг 2:1 нисбатдаги супрамолекуляр комплекси геометрияси математик моделлаш орқали ҳисоб-китоб қилинди, комплекс таркибидаги АСК нинг ГК таъсиридаги гидролизи жараёнининг энергетик жиҳатдан қулай бўлган назарий механизми ҳамда ГЛАС супрамолекуляр комплекс таркибидаги АСК нинг гидролизига туз молекуласининг ўзи каталитик таъсир этиши мумкинлиги кўрсатилди.

6. Фармакологик тадқиқотлар натижасида янги олинган ГКМАТ:АСК комплекси (ГЛАС) интерферон индукциялаш, яққол антиэкссудатив, яллиғланишга қарши, яра битириш хусусиятларига эга эканлигини ва шу билан бирга организмга токсик таъсир этмаслиги, ГЛАС нинг терапевтик индекси (LD_{50}/ED_{50}) ГКМАТ индексида 4 марта, АСК дан 52 марта юқорилиги, заҳарлилик кўрсаткичи АСК га нисбатан 6 марта камлиги, 10 ва 25 мг/кг дозаларда ушбу комплекс пролифератив таъсири бўйича АСК дан 2 марта устунлиги илк бор аниқланди.

7. ГЛАС субстанцияси ва дори шакллари учун Вактинчалик фармокопоя мақоласи, таблетка (0,05 г) ва интроназал томчи (0,05%) дори шакллари олиш технологиялари лойиҳалари ҳамда таблетканинг тажриба партияси ишлаб чиқилди, клиник синовлар ўтказишга рухсат олиш учун ЎЗР ССВ нинг ТТ ва ДВСНҚББ га тақдим этилди.

Диссертация мавзуси бўйича чоп этилган илмий ишлар рўйхати

1. Musaev U.N., Dalimov D.N., Mukhamediyev M.G., Abdushukurova S., Yuldashev Kh.A., Matchanov O.D., Levkovich M.G., Abdullaev N.D. Some physicochemical properties of derivatives of monoammoniac salt of glycyrrhysinic acid with various pharmaceuticals // International workshop on biotechnology commercialization and security. Scientific materials. Tashkent. October 14-17, 2003. P 80.

2. Юлдашев Х.А., Абдушукурова С.Э., Выпова Н.Л., Гафуров М.Б. Противовоспалительная активность супрамолекулярных комплексов

некоторых производных глицирризиновой кислоты с ацетилсалициловой кислотой // Академик С.Ю.Юнусов хотирасига бағишланган ёш олимлар илмий анжумани. Тошкент. ЎМКИ. 2004 й. 18-19 март. Б.65.

3. Юлдашев Х.А., Подольская О.Г., Гафуров М.Б., Матчанов О.Д., Фасхутдинов М., Абдушукурова С.А. К гидролизу ацилсалицилатов в водных растворах солей глицирризиновой кислоты // Академик С.Ю.Юнусов хотирасига бағишланган ёш олимлар илмий анжумани. Тошкент. ЎМКИ. 2005. 18-19 март. Б.36.

4. Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Выпова Н.Л., Атхамова С.К., Далимов Д.Н. Стандартизация субстанции нового нестероидного противовоспалительного средства-ГЛАС // "Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб муаммолари" Маърузалар тўплами. Тошкент. Тош. Фарм. Институти. 2005 й. 18-19 октябрь. Б.137.

5. Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Абдушукурова С.Э., Выпова Н.Л., Далимов Д.Н. Биологическая активность комплексов β -глицирризиновой кислоты с ацетилсалициловой кислотой // "Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб муаммолари". Маърузалар тўпл. Тошкент. Тош. Фарм. Институти. 2005 й. 18-19 октябрь. Б.179.

6. Далимов Д.Н., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Подольская О.Г., Камаев Ф.Г., Левкович М.Г., Абдуллаев Н.Д. Гидролиз ацетилсалициловой кислоты в водно-спиртовых растворах глицирризиновой кислоты и ее производных // Труды международной научно-методической конференции «Совершенствование взаимосвязи образования и науки XXI веке и актуальные проблемы повышения качества подготовки высококвалифицированных специалистов». Чимкент. 2006 г. 17-18 март. Т. I. С 340-343.

7. Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Выпова Н.Л., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х., Далимов Д.Н. Изучение влияния различных концентраций препарата ГЛАС на экссудативное воспаление у крыс при интраназальном введении // «Табиий хом ашёлар асосида дори воситаларининг олиниши, тахлили ва қўлланишдаги ютуқлар» Маърузалар тўплами. Тошкент. Тош. Фарм. Институти. 2006 й. 9-10 октябрь. Б.223.

8. Выпова Н.Л., Далимов Д.Н., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х. Исследование влияния препарата ГЛАС на пролиферативное воспаление в сравнении с АСК и МАСГК // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси. 2007. №2. Б.37-39.

9. Зуфарова З.Х., Юнусова Х.М., Юлдашев Х.А. ГЛАС бурун томчилари сифат кўрсаткичларини ўрганиш // "Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси" Илмий-амалий анжуман материаллари Тошкент. Тош. Фарм. Институти. 2007 й. 17-19 октябрь. Б.48.

10. Выпова Н.Л., Юлдашев Х.А., Зуфарова З.Х., Гафуров М.Б., Далимов Д.Н., Юнусова Х.М. Влияние 0,5% раствора препарата ГЛАС на иммунную систему крыс при интраназальном применении // "Фармацияда

таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси" Илмий-амалий анжуман материаллари. Тошкент. Тош. Фарм. Институти. 2007 й. 17-19 октябр. Б.273.

11. Dalimov D.N., Mirzaahmedov Sh.Ya., Tromontano E., Ibragimov B.T., Talipov S., Gdaniek M., Tykarska E., Abdullaev N.D., Levkovich M.G., Gafurov M.B., Matchanov O.D., Yuldashev H.A. Glycyrrhizic acid supramolecular complexes and their biological activity // 7th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Tashkent. 2007. Oktober 16-18. P.20-21.

12. Выпова Н.Л., Далимов Д.Н., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х. Сравнительное исследование противовоспалительного действия препарата ГЛАС, АСК и МАСГК на модели экссудативного воспаления вызванного различными флогогенами// Фармацевтический журнал. №1. 2008. С.63-67.

13. Выпова Н.Л., Далимов Д.Н., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Матчанов О.Д. Влияние препарата ГЛАС на вес и количество ядродержащих клеток тимуса и селезёнки // IV Съезд микробиологов Узбекистана. Тезисы докладов. Ташкент. 2008 г. 9-10 октября. С.25-26.

14. Далимов Д.Н., Выпова Н.Л., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х. Влияние препарата ГЛАС на альтеративное воспаление в сравнении с АСК и моноаммониевой солью глицирризиновой кислоты // Фармацевтический журнал №1. 2009. С.56-59.

15. Выпова Н.Л., Далимов Д.Н., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Матчанов О.Д. Анальгетическое действие нестероидного противовоспалительного препарата ГЛАС // «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации». Материалы научно-практической конференции. Ташкент. 2009. С.296.

16. Далимов Д.Н., Матчанов А.Д., Гафуров М.Б., Юлдашев Х.А., Ниязимбетова Д., Выпова Н.Л. Новые лекарственные средства на основе моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты // Всероссийская конференция по органической химии, посвященная 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН. Сборник тезисов докладов 25-30 октября 2009. С.271.

17. Юлдашев Х.А., Хаитбаев А.Х., Далимов Д.Н. Математическое моделирование гидролиза ацетилсалициловой кислоты в супрамолекулярном комплексе глицирризиновой кислоты с ацетилсалициловой кислотой // ЎзМУ хабарлари. 2010 й. №4. С.170-175.

18. Юлдашев Х.А., Мухамедиев М.Г., Далимов Д.Н., Гафуров М.Б., Михальчик Т.А. Синтез молекулярных комплексов моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты с бензойной и салициловой кислотами и исследование вязкости их водных растворов // Кимё ва кимё технологияси. 2011. №1. Б.24-26.

Кимё фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Юлдашев Хабибулла Абдурасульевичнинг 02.00.10 – Биоорганик кимё ихтисослиги бўйича “Глицирризин кислотаси ҳосилаларининг супрамолекуляр комплекслари синтези ҳамда биологик фаоллиги” мавзусидаги диссертациясининг

Р Е З Ю М Е С И

Таянч сўзлар: Глицирризин кислота, глицирризин кислотасининг моноаммонийли тузи, ацетилсалицил кислота, супрамолекуляр комплекс, ностероид яллиғланишга қарши препарат, қовушқоқлик, вақтинчалик фармакопоя мақоласи.

Тадқиқот объектлари: 18β-Н-глицирризин кислотаси ва унинг тузлари, БСК, ПСК, АСК, салицил, бензой кислоталари, фенол, бензил спирти, уларнинг супрамолекуляр комплекслари.

Ишнинг мақсади: ГКМАТ ва АСК нинг супрамолекуляр комплексларини олиш ва улар асосида сувда эрийдиган янги, кам захарли, улцероген таъсирсиз ва кенг терапевтик самарага эга бўлган НЯҚП ни яратиш.

Тадқиқот усуллари: биоорганик, супрамолекуляр кимё, хроматографик, физик-кимёвий (қовушқоқлик), физикавий усуллар (оптик спектроскопия).

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Илк бор ГК моноаммонийли, монокалийли, монопотрийли тузлари билан АСК нинг, ГКМАТ нинг БСК, ПСК, СК, БК, бензил спирти ва фенол билан турли нисбатдаги супрамолекуляр комплекслари олинди. ГКМАТ ва унинг айрим комплекслари сувли эритмаларининг гидродинамик хусусиятлари ўрганилди. ГКМАТ ва АСК комплексини (ГЛАС) сув-этанол муҳитида олиш жараёнида АСК қисман гидролизга учраб, СК га ўтиши аниқланди.

ГЛАС комплекси юқори α- ва γ- интерферон индукциялаш фаоллигига эга бўлиб, унинг максимал титри 12-48 соат мобайнида 2000 - 8000 бирликка етиши аниқланди. ГЛАСнинг яллиғланишга қарши яққол таъсирга эга эканлиги ҳамда улцероген таъсири йўқлиги кўрсатилди.

Амалий аҳамияти: Маҳаллий хом-ашё асосида юқори самарали янги ностероид табиатига эга бўлган яллиғланишга қарши дори воситаси яратилди.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: ГЛАС субстанциясини олиш учун лаборатория регламенти лойиҳаси асосида 1,0 кг субстанция олинган. Унинг турли дори шакллари (0,05г № 10, 20 таблеткаси ва 0,5% 10-20 мл назал томчи) олиш учун тажриба-саноат регламенти лойиҳаси ишлаб чиқилган. ГЛАС препаратига оид барча МТХ лойиҳалари ЎЗР ССВ ФҚ га тақдим этилган.

Қўллаш соҳаси: биоорганик кимё, фармацевтика, тиббиёт.

Р Е З Ю М Е

диссертации Юлдашева Хабибуллы Абдурасульевича на тему «Синтез супрамолекулярных комплексов производных глицирризиновой кислоты и их биологическая активность» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – Биоорганическая химия.

Ключевые слова: Глицирризиновая кислота, моноаммониевая соль глицирризиновой кислоты, ацетилсалициловая кислота, супрамолекулярный комплекс, нестероидный противовоспалительный препарат, вязкость, временная фармакопейная статья.

Объекты исследования: 18 β -Н глицирризиновая кислота и её соли, БСК, ПСК, АСК, салициловая и бензойная кислоты, бензиловый спирт, фенол и их супрамолекулярные комплексы.

Цель работы: Получение нового водорастворимого супрамолекулярного, комплекса на основе МАСГК с АСК и создание на его основе малотоксичного НПВП обладающего широким терапевтическим действием не проявляющего ulcerогенного действия.

Методы исследования: Методы биоорганической и супрамолекулярной химии, хроматографические, физико-химические (вискозиметрия) и физические (оптическая спектроскопия).

Полученные результаты и их новизна: Впервые получены супрамолекулярные комплексы на основе моноаммониевой, моносодовой, монокальциевой солей ГК с АСК; МАСГК с ПСК, БСК, СК, бензойной кислотой, бензиловым спиртом и фенолом в различных соотношениях. Изучены гидродинамические свойства водных растворов МАСГК и её некоторых супрамолекулярных комплексов. Установлено что при получении супрамолекулярных комплексов МАСГК и АСК (ГЛАС) в водно-спиртовых растворах происходит частичный гидролиз АСК до СК.

Показано, что супрамолекулярный комплекс ГЛАС обладает высокой α - и γ -интерферониндуцирующей активностью, которая проявляется через 12-48 часов и максимальные титры доходят до 2000-8000 ед. Показано, что ГЛАС обладает выраженным противовоспалительным эффектом и не проявляет ulcerогенного действия.

Практическая значимость: На основе местного сырья создано новое эффективное, нестероидной природы противовоспалительное лекарственное средство.

Степень внедрения и экономическая значимость: По разработанному проекту лабораторного регламента получен 1,0 кг субстанции ГЛАС. Разработаны проекты опытно-промышленных регламентов лекарственных форм (таблетки 0,05 г № 10, 20 и назальные капли 0,5 % 10-20 мл) ГЛАС. Проекты НТД на препарат ГЛАС переданы в ФК МЗ РУз.

Область применения: биоорганическая химия, фармацевтика, медицина.

RESUME

thesis of Yuldashev Habibulla Abdurasulevich on scientific degree competition of candidate of chemistry, on speciality 02.00.10 - Bioorganic chemistry. Subject: "Synthesis of supramolecular complexes of glycyrrhizic acid derivatives and their biological activity".

Key words: glycyrrhizic acid, mono ammonium salt of the glycyrrhizic acid, acetylsalicylic acid, supramolecular complex, non-steroidal anti-inflammatory drug, viscosity, temporary pharmaceutical article.

Objects of research: 18b-H glycyrrhizin acid and its salts, BSA, PSA, ASA, salicylic acid and benzoic acids, benzyl alcohol, phenol, and their supramolecular complexes.

Purpose of work: Creating a water-soluble, low-toxic of NSAIDs on the basis of supramolecular complexes of MASGA with ASA, with a wide therapeutic effect and non-ulcerogenic action.

Methods of research: Bioorganic, supramolecular chemistry, chromatographic, physical and chemical (viscosimetry) and physical (optical spectroscopy).

The results obtained and their novelty: For the first time were obtained on the base of mono ammonium, monosodium, mono potassium derivatives of the glycyrrhizic acid with ASA, and supramolecular complexes of MASGA with PSA, BSA, SA, benzoic acid, benzyl alcohol and phenol at different ratios.

Hydrodynamic properties of water solutions of the MASGA and some its supramolecular complexes were studied. During obtaining of supramolecular complexes of MASGA with ASA (GLAS) in water-alcohol solution it is observed partial hydrolysis of ASA until to the SA.

Supramolecular complex of GLAS has high α - and γ -interferon activities, and its maximal titer during 12-48 hours reached to 2000-8000 units. It is shown that GLAS has anti-inflammatory activity and has not ulcerogenic action.

Practical value Created new prepare on the base of local raw material could be highly effective medicinal drug.

The degree of implementation and economic effectivity: According to the developed experimental production regulations a 1.0 kg of GLAS substance is obtained. Pilot industrial regulations for medicinal forms of GLAS drugs are developed (0.05 g tablets № 10, 20, and 0.5% 10-20 ml nasal drops). Normative and technical documents are transferred to the Pharmaceutical Committee of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

Field of applications: bioorganic chemistry, pharmaceuticals and medicine.