

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Қўлёзма ҳуқукида

УДК 615.07:546.45:547.826.1

ИМИНОВА Иноятхон Милиевна

**МАГНИЙ ВА БАЪЗИ ПИРИДИН ҲОСИЛАЛАРИ КООРДИНАЦИОН
БИРИКМАЛАРИНИ СИНТЕЗ ҚИЛИШ ВА СТАНДАРТЛАШ**

15.00.02- фармацевтик кимё ва фармакогнозия

**Фармацевтика фанлари номзоди илмий даражасини олиш учун
тақдим этилган диссертация**

АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2009

Диссертация иши ЎзР ССВ Тошкент фармацевтика институтида бажарилди

Илмий раҳбар: кимё фанлари номзоди, доцент
Исмоилова Гўзал Мухутдиновна

Расмий оппонентлар: кимё фанлари доктори, профессор
Азизов Тохир Азизович

фармацевтика фанлари номзоди
Назаров Эркин Ахмедович

Етакчи ташкилот: А.Султонов номидаги Ўзбекистон кимё-фармацевтика илмий-тадқиқот институти

Ҳимоя 2009 йил «___»_____да Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги Д 087.12.01 рақамли ихтисослашган кенгаш мажлисида бўлиб ўтади (100015, Тошкент, Ойбек кўчаси, 45-уй).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин.

Автореферат 2009 йил «___»_____да тарқатилди.

**Д 087.12.01 ихтисослашган кенгашнинг
илмий котиби, фармацевтика фанлари
доктори, профессор**

М.А.Тожиев

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ

Мавзунинг долзарблиги. Биологик фаол металллар ва кенг камровли терапевтик таъсирга эга лигандлар билан комплекс бирикмаларни синтез қилиш асосида янги, юқорисамарали дори воситаларни яратиш замонавий фармацевтика фанининг долзарб масалаларидан ҳисобланади. Тиббиёт амалиётида кўпгина ҳаётий зарур биометалларнинг координацион бирикмалари қўлланилади, чунки координацион боғланган металл юқори биологик фаолликка эга бўлиб, унинг захарли ҳоссалари аорганик тузларига нисбатан анча кам. Маълумки, комплекс бирикмаларни ҳосил қилиш янги биофаол бирикмаларни излашда самарали йўналишлардан биридир – бу усул бир моддада турли ҳил фаолликларни мужассамлашга имкон беради ва кўп ҳолларда улар бир-бирининг таъсирини тўлдириши, кучайтириши мумкин.

Магний – организмнинг муҳим макроэлементларидан биридир. Унинг ҳаёт фаолиятидаги аҳамияти турли биокимёвий ва физиологик жараёнларни универсал бошқариш ҳоссасига боғлиқ бўлиб, у энергетик ва электролит модда алмашинувида иштирок этади. Турли ферментларнинг кофактори бўлиб, магний 300 дан зиёд организмда кечаётган биокимёвий реакцияларга тааллуқлидир. Организмнинг магний билан яхши таъминланганлиги турли стресс вазиятларни осон кечишига, депрессияни бартараф этишга ва витаминларнинг метаболизмида муҳим аҳамиятга эга. У витаминлар билан яхши таъсирлашади. Лигандлар магнийни хужайраларга транспорт қилинишига ва металлнинг фармакологик таъсирини кучайишига ёрдам берадилар. Ўз навбатида магний лигандларнинг фармакологик таъсирини фаоллаштиради. Бугунги кунда тиббиёт амалиётида кобальт ва никотин кислотанинг - «Кобальт 30», рух ва пиридоксиннинг - «Пирацин», мис ва пиридоксиннинг - «Купир», темир (II) ва никотинамиднинг - «Ферамид» каби комплекс бирикмалари кенг миқёсда ишлатилмоқда, лекин магнийнинг комплекс бирикмалари ҳали йўқ. Фақатгина магний тузларининг турли моддалар билан механик аралашмаларидан ташкил топган дори воситалари маълум. Зеро, магнийнинг биофаол лигандлар билан координацион бирикмаларини синтез қилиш ва улар асосида дори воситаларини яратиш долзарб муаммо ҳисобланади. Шу сабабли биз тадқиқотларимизда магнийнинг N- ва O- сақловчи гетероциклик тузилишга эга биолигандли комплекс бирикмаларини олишга йўналтирдик. Олинган комплексларнинг таркиби, структураси ва физик-кимёвий ҳоссалари турли усуллар ёрдамида аниқланди.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Мазкур диссертация иши магнийнинг янги координацион бирикмаларини синтез қилиш ва стандартлаш, шунингдек улар асосида тиббиёт амалиёти учун зарур бўлган антиаритмик, ўт ҳайдовчи, диуретик ва витамин таъсирга эга бўлган дори воситаларини ишлаб чиқишга бағишланган дастлабки тадқиқотлардан бири ҳисобланади.

Диссертация ишининг илмий-тадқиқот режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент фармацевтика институти фармацевтик кимё

кафедрасининг илмий-тадқиқот иши режалари бўйича бажарилган (Давлат регистрация рақами 01970005204).

Тадқиқот мақсади. Магний тузлари ва никотин кислотаси, никодин, пиридоксин гидрохлоридлар асосида янги координацион бирикмаларнинг мўътадил йўналтирилган синтез усулларини излаш, олинган комплекс бирикмаларнинг тузилиши ва физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш, шунингдек замонавий физик-кимёвий усуллар (дериватография, рентгенофаз таҳлил, ИҚ-спектроскопия, ЮҚХ, ЮССХ, ААС, УБ-спектрофотометрия) ёрдамида фармакопея кўрсаткичларини таҳлил қилиш ва олинган натижалар асосида синтез қилинган субстанциялар учун меъёрий техник хужжатлар (МТХ) мажмуасини тузиш.

Тадқиқот вазифалари. Мақсадга эришиш учун қуйидаги вазифалар ҳал этилди:

- магний тузлари ва пиридин ҳосилалари (никотин кислотаси, никодин ва пиридоксин гидрохлорид) асосида янги координацион бирикмаларни синтез қилиш усулларини ишлаб чиқиш;

- синтез қилинган координацион бирикмаларнинг таркиби, структураси ва физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш;

- лигандларни координациялаш усулларини белгилаш ҳамда синтез қилинган координацион бирикмаларнинг ўзига ҳос тузилишини замонавий физик-кимёвий таҳлил усуллари ёрдамида аниқлаш;

- комплекс бирикмаларнинг фармакологик ва микробиологик хоссаларини ўрганиш;

- “Магником”, “Магдин” ва “Пирамаг” деб номланган биофаол комплекс моддаларни стандартлаш ва уларга меъёрий техник хужжатлар ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти ва предмети. Изланиш объекти сифатида никотин кислотаси, никодин, пиридоксин гидрохлорид ва «кимёвий тоза» навли MgO , $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, $Mg(CNS)_2 \cdot 4H_2O$ магний тузлари ишлатилди.

Тадқиқотларни амалга оширишда ректификатланган этил спирти (extra pure Ph. Eur, Merk), диэтил эфири (extra pure Ph. Eur, BP, Merk), хлороформ (extra pure DAB 9, BP, Merk), барий хлорид (Read Ph.Eur, Merk), нитрат кислотаси (ACS, Merk), аммиак эритмаси (extra pure, Merk), калий бромид (Muts analytical specification of Ph.Eur, BP, NF 12, Merk), н-бутанол (gradient grade LiChrosolv), мис сульфат, темир хлорид, аммоний хлорид, ацетон, бензол, натрий гидроксид, натрий фосфат эритмаси ва «таҳлил учун тоза» навли буфер эритмалари ва титрланган эритмалар (Реахим, Россия) ишлатилди.

Тадқиқот усуллари. Магний тузлари ва пиридин ҳосилалари (никотин кислотаси, никодин ва пиридоксин гидрохлорид) асосида янги синтез қилинган координацион бирикмалар таркибидаги магний миқдорини комплексонометрик титрлаш усули ҳамда алангали атом-абсорбцион спектрометр «Unicam 929 AAS» (Буюк Британия)да аниқланди. Комплекс бирикмалар таркибидаги азот Къельдаль усулида, галогенлар – потенциометрик, углерод ва водород – кислород оқимида куйдириш усулида, моддалар таркибидаги сув эса – термогравиметрик усулда «Sartorius AG Gottingen» фирманинг (Германия) МА-

100 асбобида «gentle heating» режимда аниқланди. Комплекс бирикмаларнинг эриш ҳароратини ёпиқ капиллярли «Melting Point В-540» асбобида (Швейцария) – 2° С/дақ. градиентли тартибда ўлчанди. Олинган комплекс бирикмаларнинг элементар таҳлили айрим физик-кимёвий хоссалари адабиётларда келтирилган усуллар ёрдамида ўрганилди.

Синтез қилинган комплекс бирикмаларнинг индивидуаллиги Си-антикатод билан жиҳозланган ДРОН-2,0 мосламасида олинган рентгенограмма ёрдамида аниқланди. Координацион бирикмаларнинг термик таҳлили Паулик системасидаги Паулик ва Эрдей (Венгрия) дериватографида ўтказилди, иситиш тезлиги 5 град/дақ, тортма – 0,10г; гальванометр сезгирлиги Т- 900; ТГ- 100; ДТА – қоғознинг силжиш тезлиги 1/10; ДТГ – 1/10. Юпқа қатламли хроматография таҳлиллари учун шиша асосли силикагель билан қопланган 10x10 см, 20x20 см, 5x20 см ўлчамли «Мерк» фирмасининг тайёр пластинкаларидан фойдаланилди. Юпқа қаватли сорбентдаги доғларни очишда хроматограммаларни 254 и 366 нм тўлқин узунлигида кўришга мўлжалланган УБ-лампа билан жиҳозланган «САМАГ» фирмасининг (Германия) камерасидан фойдаланилди.

Комплекс бирикмаларнинг ИҚ–спектрлари 4000-400 см⁻¹ соҳа оралиғида Avatar System 360 FT-IR ва Protege 460 Magna-IR technology «Nicolet Instruments Corporation» фирмасининг (АҚШ) спектрофотометрларида олинди, тажрибаларни ўтказишда комплекс бирикмаларнинг КВr ли диаметри 7 мм ва ечими 4см⁻¹ бўлган таблетка шаклдаги наъмуналаридан фойдаланилди. Оптик зичликни ўлчашда ва УБ-спектрларни аниқлашда «ZEISS» фирмасининг (Германия) «Specol UV/VIS», «Spectronic Ins» фирмасининг (АҚШ) «Genesys 5» ва «НАСН» фирмасининг (АҚШ) DR/4000 УБ-спектрофотометрларидан фойдаланилди.

Дори моддаларнинг сифат ва миқдорий кўрсаткичлари юқори самарали суюқлик хроматография усулида (ЮССХ) «Hewlett Packard» фирмасининг (АҚШ) Series II 1090 моделдаги, ўзгарувчан тўлқин узунлигини аниқлайдиган диодматрицали детектор, бинар насос ва автоматик равишда намуналар оладиган мосламалар билан жиҳозланган суюқлик хроматографида амалга оширилди. Тажрибалар натижасининг интерпретацияси автоматик равишда 3 D ChemstatI дастурида бажарилди. Шунингдек, тажрибаларни ўтказишда «Denver Instruments» фирмасининг» (АҚШ) М-310, «Sartorius» фирмасининг (Германия) МС1 ва ВР-310 электрон аналитик торозларидан; «Орион» фирмасининг (АҚШ) М 720, рМХ 3000, «Mettler Toledo» фирмасининг (Германия) «Seven Easy», «Metrohm» фирмасининг (Швейцария) рН-744 рН-метрларидан фойдаланилди.

Тадқиқотлар гипотезаси. Аниқ мақсад сари йўналтирилган синтез усулларида фойдаланиб, биологик фаол металлар ва юқори терапевтик таъсирга эга физиологик фаол лигандлар асосида комплекс бирикмаларни синтез қилиш - юқори самарали дори воситаларни яратишга имкон беради. Мураккаб таркибли механик аралашма сифатида қўлланиладиган дори воситаларга нисбатан комплекс бирикмалар кенг қамровли терапевтик таъсирга эгаллиги, кам захарлилиги, барқарорлиги ва дори шаклини яратишда технологик

жиҳатдан қулайлиги билан ажралиб туради. Магний организмнинг ҳаёт фаолиятидаги муҳим макроэлементлардан бири бўлиб, бугунги кунда ушбу элемент иштирокида олинган координацион бирикмалар маълум эмас. Тадқиқотлар натижаси организмда турли биокимёвий жараёнларда фаол иштирок этишга мўлжалланган янги, кенг терапевтик таъсирга эга моддаларни яратилишига имкон беради.

Ҳимояга олиб чиқиладиган асосий ҳолатлар:

- янги магний координацион бирикмаларини пиридин ҳосилалари билан синтез қилиш усуллари;
- комплекс бирикмаларнинг таркибини ва асосий физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш бўйича олиб борилган тажрибалар натижалари;
- синтез қилинган комплекс бирикмаларнинг тузилишини ўрганиш - лигандлар донор атомларининг рақобатдош координациясига синтез шароити ва комплекс ҳосил қилувчи металлнинг таъсирини ўрганиш натижалари;
- олинган комплекс бирикмаларнинг фармако-токсикологик хоссаларини ўрганиш бўйича тажриба натижалари;
- Магником, Магдин ва Пирамаг деб номланган субстанцияларининг сифат назоратини замонавий физик-кимёвий ва инструментал таҳлил усуллари ёрдамида ишлаб чиқиш.

Ишнинг илмий янгилиги. Биринчи марта 7 та координацион бирикмаларнинг синтези ва систематик изланишлари ўтказилиб, булардан энг фармакологик жиҳатдан фаол моддалар танлаб олинди. Элементар таҳлил, дериватография, рентгенофаз таҳлил усуллари натижалари асосида турли таркибга эга бўлган комплекс бирикмаларнинг ҳосил бўлиши, индивидуаллиги исботланди, уларнинг асосий физик-кимёвий хоссалари ўрганилди. ИҚ-спектроскопия таҳлили натижасида лигандларнинг донор атомларини металл-ионга рақобатдош координация қилиш хусусиятлари аниқланди.

Магний бирикмаларининг никотин кислотаси билан синтез қилинган ва шартли равишда «Магником» деб аталган координацион бирикмаси юқори антиаритмик фаолликни намоён этди, магний ва никодинли - «Магдин» бирикмаси самарадор ўт ҳайдовчи восита сифатида қўлланилиши мумкинлиги, магний ва пиридоксин гидрохлоридли комплекс бирикма эса – «Пирамаг» деб номланиб, диуретик хоссага эгаллиги исботланди. Синтез қилинган «Магником», «Магдин» ва «Пирамаг» бирикмаларини тиббиёт амалиётида қўллаш мақсадида уларнинг стандартизацияси замонавий физик-кимёвий таҳлил усулларида юпқа қатламли хроматография (ЮҚХ), рентгенофаз таҳлил, ИҚ-спектроскопия, УБ-спектрофотометрия, атом-абсорбцион спектрометрия (ААС), юқори самарали суюқлик хроматография (ЮССХ) таҳлил усуллари ёрдамида амалга оширилди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотлар натижасида биринчи марта кам захарли ва юқори самарали тиббиёт амалиётида ишлатишга мўлжалланган «Магником», «Магдин» ва «Пирамаг» доривор субстанциялари таклиф этилди. Олиб борилган физик-кимёвий изланишлар ва ишлаб чиқилган таҳлил усуллари магний ва биофаол органик лигандлар

асосида олинган дори воситаларни таҳлил қилишга илмий ва услубий асос солади. Тадқиқотлар самарасида янги индивидуал таҳлил усуллари ишлаб чиқилди, лаборатория таҳлили ва ўқув амалиётига татбиқ этилди.

Натижаларнинг жорий қилиниши. Тадқиқотлар натижасида янги индивидуал таҳлил усуллари ишлаб чиқилди ва Тошкент фармацевтика институтининг фармацевтик кимё кафедраси ва дори воситаларни стандартлаш Илмий Марказ лабораторияси, шунингдек ЎзР ССВнинг Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармаси лабораториясининг таҳлил амалиётига татбиқ этилди. «Магником» ва «Магдин» субстанцияларига ВФМ лойиҳаси тузилиб, ЎзР ССВни Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига тақдим этилди.

Ишнинг апробацияси. Диссертация ишининг асосий мазмуни қуйидаги илмий анжуманларда муҳокама қилинган: профессор М.А.Азизов таваллудининг 90 йиллигига бағишланган илмий анжуманда (Тошкент, 2003 йил); Тошкент фармацевтика институтининг «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб муаммолари» илмий-амалий конференцияларида (Тошкент, 2005, 2008 йй); профессор Р.Л. Хазанович таваллудининг 100 йиллигига бағишланган «Табий хом ашёлар асосида дори воситаларининг олиниши, таҳлили ва қўлланилишидаги ютуқлар» мавзусидаги Республика илмий-амалий анжуманда (Тошкент, 2006 йил); XIV Россия миллий конгрессида «Человек и лекарство» (Москва, 2006йил); Тошкент фармацевтика институтининг 70-йиллигига бағишланган «Фармацияда ишлаб чиқариш, фан ва таълим муаммолари» мавзусидаги илмий-амалий анжуманда (Тошкент, 2007 йил); Тошкент фармацевтика институти фармацевтик кимё кафедрасининг мажлисида (2008 йил, 5 май 10-сондаги мажлис баёни); Тошкент фармацевтика институтининг илмий семинарида (2008 йил, 2 июль, 18-сондаги мажлис баёни), ЎзР ССВни Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасининг кенгайтирилган илмий семинарида (2008 йил, 5 сентябрь, 5-мажлис баёни).

Натижаларнинг эълон қилинганлиги. Диссертация иши бўйича 3 та мақола, 10 та тезис чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация 120 бет компьютер матнидан иборат бўлиб, кириш, биринчи бўлими адабиётлар шарҳи ва учта бўлимда келтирилган илмий изланишлар натижалари акс эттирилган тажрибалар қисмидан, умумий хулосалар, адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Тажрибалар натижаси 30 жадвал ва 25 расмда келтирилган. Библиографик кўрсаткич 110 манбаадан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ишнинг долзарблиги, илмий янгилиги ва амалий аҳамияти, тадқиқотларнинг мақсади ва вазифалари ёритилган, тадқиқотлар объекти, усуллари тасвирланган, шунингдек ишнинг муҳокама этилганлиги ва ҳимояга олиб чиқиладиган асосий натижалар ўз ифодасини топган.

Биринчи бобда адабиётлар шарҳи келтирилган бўлиб, унда координацион бирикмаларнинг синтезини олиб бориш, таркиби ва тузилишини аниқлаш, структурасини белгилаш ҳамда магний ва пиридин ҳосилаларидан ташкил топган координацион бирикмаларнинг биологик ҳоссаларини ўрганиш бўйича адабиётлардан олинган маълумотлар таҳлил этилган. Бунда айрим комплекс бирикмаларидан ташкил топган дори препаратларининг сифат назорати ва стандартизациясини анъанавий ва замонавий усулларда олиб бориш масалалари кўриб чиқилган. Адабиётлар таҳлили натижасида олиб бориладиган изланишларнинг асосий мақсади ва вазифалари белгиланган.

Иккинчи бобда координацион бирикмаларнинг синтез шароити, элемент ва рентгенофаз, дериватография ва ИҚ-спектроскопия таҳлиллар натижалари келтирилган бўлиб, синтез натижасида олинган айрим бирикмаларнинг физик-кимёвий хоссалари 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

Синтез қилинган магний комплекс бирикмаларининг физик-кимёвий хоссалари

Бирикмалар	Эриш ҳарорати, t°	Эрувчанлиги, г/100 г сувда, 20° С	Кристаллик суви	
			амалда	назарий
Mg(HK) ₂ CL ₂ ·4H ₂ O	138-142	0,1	17,43	17,41
Mg(HK) ₂ (NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	180-184	1,7	21,51	21,48
Mg(HK) ₂ (CNS) ₂ ·4H ₂ O	144-146	1,3	15,61	15,69
Mg(OHK) ₂ CL ₂ ·4H ₂ O	114-118	1,0	17,77	17,73
Mg(OHK) ₂ (NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	102-104	1,8	19,21	19,26
Mg(OHK) ₂ (CNS) ₂ ·6H ₂ O	126-128	1,3	13,97	13,93
Mg(ПН) ₂ CL ₂	216-218	0,25	-	-

Mg(HK)₂CL₂·4H₂O бирикмасининг синтези: 3,0 г никотин кислотанинг 150 мл этил спиртдаги эритмасига томчилаб 2,48 г MgCL₂·6H₂O нинг 50 мл этил спиртдаги (2:1 нисбатдаги) эритмаси кўшилди. Аралашма икки соат давомида тескари совитгич билан жиҳозланган мосламада қайнатилди ва этил спирти буғлатилди. Қолдиқ такроран кўп марта ацетон, диэтил эфири билан ювилиб, Mg(HK)₂CL₂·4H₂O таркибли комплекс бирикма олинди. Ҳосил бўлган маҳсулотнинг чиқиши 4,4 г (81,7%). Бир ҳил шароитда 2:1 моляр нисбатда магний нитрат ва магний роданид иштирокида Mg(HK)₂(NO₃)₂·6H₂O, Mg(HK)₂(CNS)₂·4H₂O бирикмалар синтез қилинди.

$Mg(OHK)_2CL_2 \cdot 4H_2O$ бирикмасининг синтези: 3,0 г никодиннинг 50 мл этил спиртдаги эритмасига томчилаб 2,0 г $MgCL_2 \cdot 6H_2O$ нинг 30 мл этил спиртдаги (2:1 нисбатдаги) эритмаси қўшилди. Аралашма икки соат давомида тескари совитгич билан жиҳозланган мосламада қайнатилди ва этил спирти буғлатилди. Қолдиқ такроран кўп марта ацетон, диэтил эфири билан ювилиб, $Mg(OHK)_2CL_2 \cdot 4H_2O$ таркибли комплекс бирикма синтез қилинди. Бир хил шароитда 2:1 моляр нисбатда нитрат ва роданид магний иштирокида $Mg(OHK)_2(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$; $Mg(OHK)_2(CNS)_2 \cdot 6H_2O$ бирикмалар синтез қилинди.

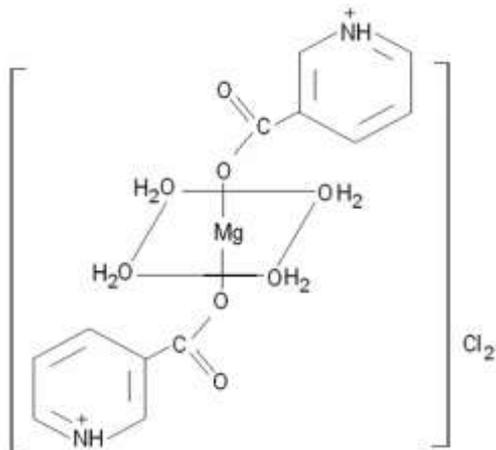
$Mg(ПН)_2CL_2$ бирикмасининг синтези: 2,0 г пиридоксин гидрохлорид 50 мл тозаланган сувда эритилди, тиниқ эритма ҳосил бўлгунича аралаштирилди. Ҳосил бўлган эритмага 0,19 г магний оксид қўшилди (2:1 нисбатда) ва аралашма 2 соат мобайнида магнитли аралаштиргичда аралаштирилди. Эритувчи сув ҳаммомида буғлатилди. Қолдиқ такроран кўп марта ацетон, диэтил эфири билан ювилиб, $Mg(ПН)_2CL_2$ таркибли комплекс бирикма синтез қилинди. Барча синтез қилиб олинган кукунлар оқ рангли.

Қўзғатилган ҳолатга ўтишида дипол лаҳзаси ўзгарадиган молекулалар инфрақизил нурланиш майдонида нур ютиш хоссасига эгадир. Инфрақизил спектрлар моддаларнинг турли агрегат ҳолатида олиниши мумкин ва улар моддани идентификациялашда, миқдорий таҳлилда ва тузилишини аниқлашда қўлланилади. Юқоридагиларни инобатга олиб, кейинги навбатда комплекс бирикмаларнинг ИК-спектрлари олинди. Диаметри 7 мм ли таблеткалар олиш учун субстанциялардан 0,0005 г ва калий бромид кукунидан 0,080 г олинди.

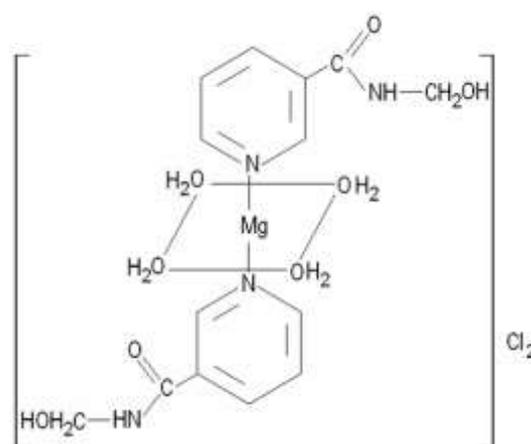
Никотин кислотанинг ИК-спектрларида кенг нур ютиш бандлари 2800-2400 cm^{-1} да намоён бўлди ва карбоксил, карбинол гуруҳига тегишли бандлар 1715, 1330, 960 cm^{-1} да намоён бўлди. 1598, 1585 ва 1040 cm^{-1} даги нур ютиш бандлари пиридин халқасининг валент ва деформацион тебранишларига тааллуқлидир. Никотин кислота комплекс бирикмасининг ИК-спектрларида пиридин халқасининг тебранишлари сезиларли даражада сурилмаганлиги учун унда метал ва пиридиндаги азот атоми ўртасида боғ йўқлигини кўрсатди. Ассоциацияланган кислоталарга ҳос бандлар сақланиб қолган ва бир вақтнинг ўзида 1640, 1445-1410, 1385 cm^{-1} даги нур ютиш майдонида карбоксилат гуруҳларнинг валент тебранишига ҳос бўлган ва магнийни айнан ушбу гуруҳ билан боғланганлигини исботловчи аниқ тўқ рангли бандлар намоён бўлди. ИК-спектрдаги ўзгариш никотин кислотанинг карбоксилат гуруҳи орқали монодентант ҳолатда координацион боғ ҳосил қилишига ишора деб ҳисоблаш мумкин. Изотиоцианат комплексларининг $\nu(NCS)$ гуруҳлари ҳосил қилган бандларига келсак, $\nu(CS)$ га мос келадиган бандлар 2070 cm^{-1} даги нур ютиш майдонида, $\nu(CS) \sim 835 cm^{-1}$ даги нур ютиш майдонида аниқланди. Бу ҳол изотиоцианат гуруҳни азот орқали боғланишига ва ички координацион қатламга киришига ишора этади.

Никодиннинг ИК-спектридаги $\nu(NH)$ га ҳос юқори аниқликка эга тўқ рангли банд 3315 cm^{-1} даги нур ютиш майдонида аниқланди. Ўртача аниқликка эга бўлган банд 3080 cm^{-1} даги нур ютиш майдонида аниқланиб, $\nu(OH)$ спирт гуруҳига ҳос деб топилди. Дейтерирланган никодиннинг $\nu(ND)$ ва ν

(OD) гуруҳларига ҳос бўлган спектри ~ 2445 ва ~ 2264 см^{-1} даги нур ютиш майдонида жойлашганлиги аниқланди. Амид гуруҳларнинг (амид I, II ва III) банди ўзига ҳос бўлган спектр майдонида намоён бўлди: $1688, 1558, 1310$ см^{-1} . Дейтероаналогнинг спектрида улар $1680, 1145$ ва 945 см^{-1} майдонида аниқланди. 1020 см^{-1} атрофидаги нур ютиш майдонида аниқ тўқ рангли банд бирламчи гидроксил гуруҳига тегишли ν (C-O-) валент тебраниш тўлқинларидир. Изотоп алмашинувга сезгирлиги йўқ бўлган гетероциклик ҳалқа тебранишлар ҳосил қилган бандлар $1600, 1588, 1455, 1426, 1192, 1150, 1116, 1020, 830, 700, 630$ см^{-1} даги нур ютиш майдонида аниқланди, $1482, 1275, 1150, 1088, 990, 800,$ ва 655 см^{-1} даги нур ютиш майдонида эса изотопик силжишни синовчи бандлари пайдо бўлди. $1600, 1426, 1192, 1150$ см^{-1} нур ютиш майдонида комплекс бирикмаларнинг ҳалқа тебраниш спектраларида айрим бандларнинг юқори частотали $8-10$ см^{-1} га силжиши кузатилди. Комплекс бирикмаларнинг 3316 см^{-1} нур ютиш майдони атрофида ИҚ-спектрнинг ν (H_2O) ва ν (NH) бандларнинг устма-уст тушиши кузатилди, бу ҳол ўз навбатида бу майдонда бандларнинг бироз кенгайишига олиб келди, лекин амид гуруҳи ва метал билан боғ борлиги тўғрисида далолат бермайди.



1-расм. Магнийком
 $\text{Mg}(\text{HK})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$



2-расм. Магдин
 $\text{Mg}(\text{ОНК})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

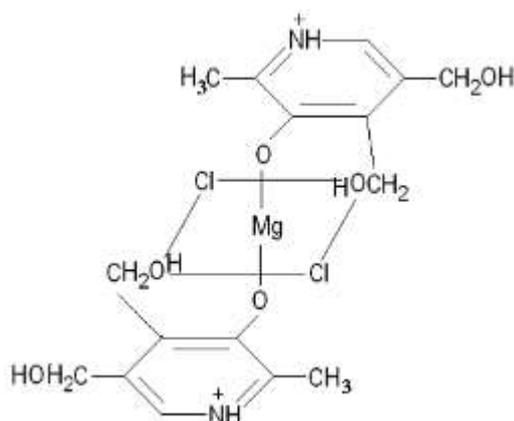
Пиридоксиннинг (ПН) ИҚ-спектрида ν (ОН) бандлар $3500 - 2600$ см^{-1} даги нур ютиш майдони оралиғида пайдо бўлиши кузатилди. Уларнинг 2600 см^{-1} гача кузатилган паст частотали силжиши кучли молекулалараро водород боғлари борлигига ишора қилди. 1365 см^{-1} даги нур ютиш майдонида δ (ОН) спектр бандига тегишли деб ҳисобаш мумкин. Ушбу бандлар дейтерирлашда йўқолди. Дейтероаналог спектрида уларга $2450-2000$ см^{-1} ва 930 см^{-1} нур ютиш майдонидаги бандлар мос келди. 2880 ва 2830 см^{-1} нур ютиш майдонидаги бандлар ν_{as} ва ν_{s} (CH) га тегишли, 1445 ва $1420; 1380$ см^{-1} нур ютиш майдонидаги бандлар эса метил ва метилен гуруҳларининг деформацияловчи тебранишига мос келди.

Изотоп алмашинувга сезгир бўлмаган гетероциклик ҳалқа бандлари $1620, 1570, 1460, 12,90, 1227, 1088, 1060, 960$ ва 760 см^{-1} даги нур ютиш майдонида намоён бўлди. 1028 см^{-1} нур ютиш майдонидаги аниқ тўқ рангли банд бирламчи

гидроксил гуруҳининг ν (CO) спектрига киритилиши мумкин. 1255 см^{-1} нур ютиш майдонидаги банд фенол гидроксилнинг ν (CO) спектри сифатида аниқланди. Бу аниқлик ПН калийли тузига мос келади, бунда 1255 см^{-1} нур ютиш майдонидаги банд ўрнига 1300 см^{-1} да янги банд пайдо бўлиши кузатилди. Бу банд фенолят-ион частотаси майдонида аниқланди.

ПН спектрларидан, унинг комплекс бирикмаларининг спектрларига ўтишда $\sim 1530\text{ см}^{-1}$ нур ютиш майдонида янги аниқ тўқ рангли банд пайдо бўлди ва $2600\text{-}3500\text{ см}^{-1}$ майдонида кенг нур ютиш кузатилди. Ушбу бандларни пиридиний иони ҳосил бўлиши билан тушунтириш мумкин. Бундан ташқари, 1304 см^{-1} нур ютиш майдонида фенолятларга ҳос бўлган банд аниқланди.

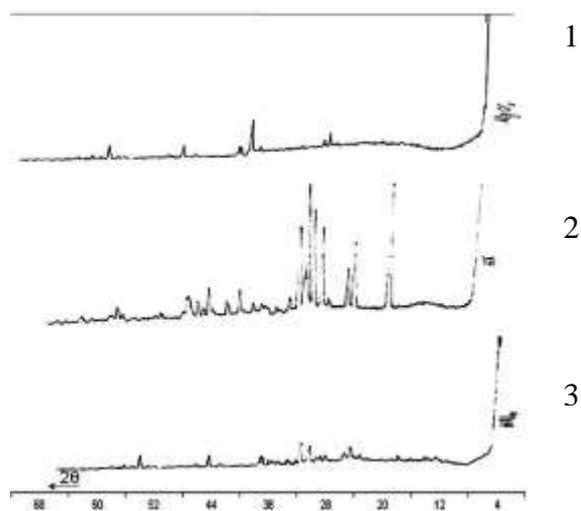
1028 см^{-1} нур ютиш майдонидаги эркин лиганднинг спирт гуруҳи ҳосил қилган ν (CO) банд комплекс бирикманинг ИҚ-спектрида паст частотали 1013 см^{-1} гача бўлган нур ютиш майдонига силжиши кузатилди, ушбу бирикмаларда лиганд кислород атоми орқали фенол ва унга нисбатан α -жойлашган оксиметил гуруҳга координацияланган бўлиб, олти аъзоли металлоцикл ҳосил бўлганлиги исботланди. Бунда фенол гидроксилнинг водород атоми гетероциклдаги азот атомлари томонига кўчиб ўтади (3-расм).



3-расм. Пирамаг - $\text{Mg}(\text{ПН})_2\text{Cl}_2$

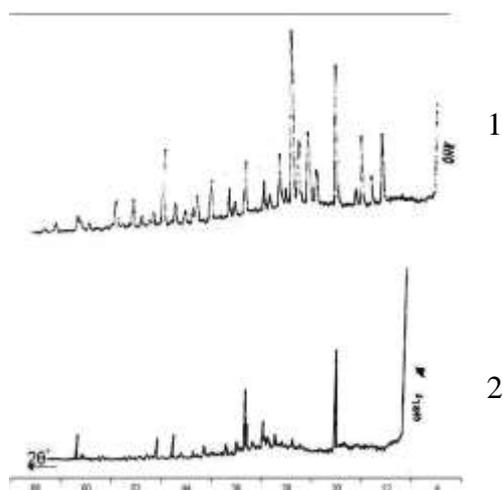
Синтез қилинган координацион бирикмаларнинг рентгенофаз таҳлили

Синтез қилинган комплекс бирикмаларнинг тузилишини ИҚ-спектроскопия усулида аниқлаш натижаси бўйича олинган хулосаларни исботлаш мақсадида рентгенофаз таҳлиллар ўтказилди. Синтез қилинган комплекс бирикмаларнинг индивидуаллигини белгилаш учун Cu-антикатодли ДРОН-2,0 асбобида рентгенограммалар олинди. $\text{Mg}(\text{НК})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ тузилишдаги комплекс бирикмага «Магником», $\text{Mg}(\text{ОНК})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ – «Магдин», $\text{Mg}(\text{ПН})_2\text{Cl}_2$ – «Пирамаг» деган номлар берилди.

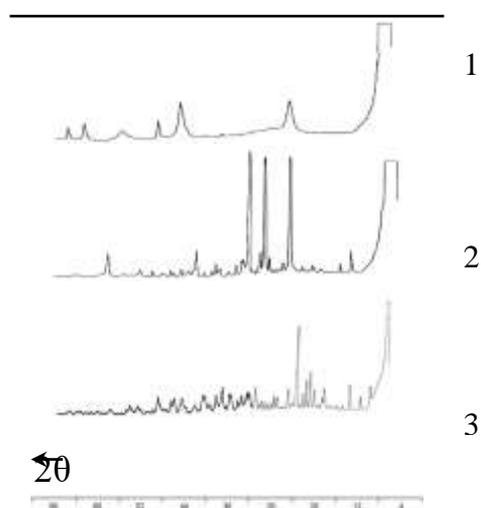


4-расм. 1 - MgCl₂; 2 - НК; 3 - Mg(НК)₂Cl₂·4Н₂О рентгенограммалари

Рентгенораммаларда никотин кислотаси, никодин, пиридоксин гидрохлориднинг ва улар асосида олинган комплекс бирикмаларнинг молекулалараро масофалари ва металллар ҳосил қилган чўққиларни солиштирганда, янги координацион бирикмалар бирламчи моддалардан фарқланиши аниқланди ва натижада ҳосил бўлган бирикмалар индивидуал кристаллик панжарага эгаллиги маълум бўлди.



5-расм.
1-ОНК; 2 -Mg(ОНК)₂Cl₂·4Н₂О
рентгенограммалари



6- расм.
1 -MgO; 2- ПН; 3- Mg(ПН)₂Cl₂
рентгенограммалари

Учинчи боб магний комплекс бирикмаларининг стандартизациясига бағишланган бўлиб, бунда координацион бирикмаларнинг сифатини таҳлил қилиш учун ишлаб чиқилган УБ-спектрофотометрик, хроматографик (ЮҚХ, ЮССХ) ва атом-абсорбцион спектрометрик (ААС) усулларнинг такрорланувчанлиги ўрганилди.

Шартли равишда «Магником» деб номланган антиаритмик таъсирга эга, «Магдин» - ўт хайдовчи таъсирга эга ва «Пирамаг» - диуретик ва витамин таъсирига эга магний асосида синтез қилинган дори препаратлари учун меъёрий хужжатлар мажмуасини тузиш мақсадида, комплекс бирикмалар стандартланди. Магнийнинг комплекс бирикмаларини стандартлаш учун қуйидаги кўрсаткичлари ўрганилди: ташқи кўриниши, эрувчанлиги, чинлиги, эриш ҳарорати, ҳосил бўлган эритмаларнинг тиниқлиги, ранги ва рН, қуритилганида масса йўқотиши, микробиологик тозаллиги, ёт моддалар миқдори, миқдорий таҳлил, қадоқланиши, ёрлиқланиши, транспортда ташиш ва сақлаш шароити, сақлаш муддати.

Магником – оқ рангли, ўзига ҳос ҳидга эга кристалл кукун бўлиб, сув ва спиртда кам эрийди, органик эритувчиларда эримайди. Субстанциянинг эриш ҳарорати 138-142°C.

Магдин - оқ рангли, ҳидсиз кристалл кукун бўлиб, сувда осон эрийди, спиртда эрийди, органик эритувчиларда эримайди, субстанциянинг эриш ҳарорати 114-118°C.

Пирамаг - оқ рангли, ҳидсиз кукун. Сувда кам эрийди, иссиқ сувда яхши эрийди, органик эритувчиларда мутлақо эримайди, субстанция 216-218°C ҳароратда парчаланиб кетади. Препаратларнинг ташқи кўриниши визуал аниқланди. Препаратларнинг эрувчанлиги Давлат Фармакопеясининг XI-нашрида келтирилган усул бўйича аниқланди.

Комплекс бирикмаларнинг чинлигини аниқлаш учун уларнинг таркибидан келиб чиққан ҳолда магний ва хлорид ионларини ҳамда никотин кислотаси, никодин ва пиридоксин гидрохлоридларни аниқлаш тавсия этилди. Бунинг учун юпқа қатламли хроматография (ЮКХ), УБ-спектрофотометрия ва юқори самарали суюқлик хроматография таҳлил усуллари (ЮССХ) ишлаб чиқилди.

Комплекс бирикмаларнинг юпқа қатламли хроматография усули ёрдамида ажратиб олиш ва идентификациялаш учун „Silufol UV₂₅₄” (Германия) пластинкаларидан фойдаланилди. Комплекс бирикмаларнинг, шунингдек уларнинг лигандлари ва магний хлорид спиртли эритмаларининг хроматограммалари олинди. Олинган натижаларга асосланиб, комплекс бирикмаларни ажратиб олиш ва идентификациялаш учун мўътадил хроматографик шароит танланди.

Магником учун кўзғалувчан фаза сифатида бутанол-этанол (4:3) аралашмаси танлаб олинди, детектирлаш шароити - УБ-нурлар остида кўриш (254 нм), шунингдек хроматограммаларни очиш учун кумуш нитратнинг сув-ацетонли эритмаси ва бромтимол кўкидан фойдаланилди; бунда $R_f=0,33$ га тенг бўлди; Магдин субстанцияси учун кўзғалувчан фаза сифатида – бутанол-этанол-бензол (10:6:4) органик эритувчилар системаси ишлатилди; детектирлаш шароити - УБ-нурлар остида кўриш (254 нм), шунингдек Драгендорф реактиви билан детекцияланганидан сўнг, қизил-бинафша доғлар ҳосил бўлди, бунда $R_f=0,47$ тенг бўлди; Пирамаг учун кўзғалувчан фаза сифатида бутанол-этанол-бензол (5:1:4) органик эритувчилар системаси танланди; хроматографиялаш - Silufol UV₂₅₄ пластинкада олиб борилди,

кўтарилиш масофаси – 10 см, хроматографиялаш учун олинган эритма миқдори - 3 мкл, детектирлаш шароити - УБ-нурлар остида кўриш (254 нм), бунда $R_f=0,41$ га тенг бўлди.

Олиб борилган ЮҚХ усулининг сезгирлигини аниқлаш учун комплекс бирикмаларнинг бир нечта серияда турли концентрациядаги спиртли эритмалари тайёрланиб, хроматография таҳлили ва детектирлаш юқорида келтирилган шароитларда ўтказилди. Тажриба натижалари комплекс бирикмаларининг ЮҚХ таҳлил усулининг сезгирлиги 0,05 мкг/мл га тенглигини кўрсатди.

Магником субстанциясининг УБ-спектрофотометрик таҳлил натижаси бўйича қуйидагилар аниқланди: субстанциянинг 0,02мг/мл концентрациядаги спиртли эритмаси 210 нм дан 300 нм гача 212 ± 2 нм ва 263 ± 2 нм ларда иккита максимумни ташкил этди, ва Бугер-Ламберт-Бер қонунига бўйсиниши исботланди, бу комплекс бирикмаларнинг миқдорий таҳлили учун УБ-спектрофотометрия ва УБ-детектор билан жиҳозланган ЮССХ усуллари ишлаб чиқишга имкон берди. Магдин субстанциясининг спиртли эритмаси 0,02мг/мл концентрацияда 210 нм дан 300 нм гача бўлган ораликда иккита максимумни ташкил этди - 213 ± 2 нм ва 259 ± 2 нм. Пирамаг субстанциясининг 0,02мг/мл концентрациядаги спиртли эритмаси 210 нм дан 300 нм гача бўлган ораликда битта максимумни - 287 ± 2 нм да намоён этди.

УБ-спектрофотометрик таҳлилнинг валидацион тавсифини ўрганиш мақсадида комплекс бирикмаларининг миқдорий таҳлил натижаларини бир чизик ташкил эта олиши кўрилди. Бунинг учун комплекс бирикмаларининг 96% спиртли эритмаларининг бир нечта сериялари тайёрланиб, Магником субстанциясининг эритмаси $\lambda=263$ нм, Магдин субстанциясининг эритмаси $\lambda=259$ нм, Пирамаг субстанциясининг эритмаси $\lambda=287$ нм тўлқин узунлигида оптик зичлиги ўлчанди. Тажриба натижалари кўрсатишича ўрганилаётган моддаларнинг спиртли эритмаларини бир чизик динамик диапазони қуйидаги ораликда жойлашган: Магником субстанциясининг диапазони 2,5-12,5 мкг/мл, Магдиннинг - 0,09-0,27 мкг/мл; Пирамагнинг - 0,2-3,0 мкг/мл.

Комплекс бирикмаларининг оптик зичлиги 0,02 мг/мл концентрацияли спиртли эритмаларида «НАСН Company» фирмасининг DR/4000 спектрофотометрида (АҚШ) мос равишда 263 нм, 259 нм, 287 нм тўлқин узунлигида, қалинлиги 10 мм бўлган кюветада аниқланди, солиштирувчи эритма сифатида этил спиртидан фойдаланилди. Бир вақтнинг ўзида умумий тартиб бўйича такроран кўп марта тозаланган комплекс бирикмаларнинг стандарт моддаларининг оптик зичлиги ўлчанди. Усул моҳияти диссертацияда батафсил келтирилган. Тажриба натижалари 2-жадвалда келтирилган. 5 та сериядаги тажриба намуналарида ўтказилган спектрофотометрик таҳлил натижалари асосида субстанциялар таркибидаги комплекс бирикмаларнинг сақланиш меъёри 98% дан кам бўлмаслиги лозим деб белгиланди.

**Магником, Магдин ва Пирамаг субстанцияларини УБ-спектрофотометрия
усулида миқдорий таҳлил натижалари**

Серия т/р	Магником		Магдин		Пирамаг	
	Миқдори, %	Метрологик тавсифи	Миқдори, %	Метрологик тавсифи	Миқдо- ри, %	Метрологик тавсифи
110106	99,32	$f=4; \bar{X}=99,40$	100,90	$f=4; \bar{X}=99,87$	98,80	$f=4; \bar{X}=98,92;$
210106	99,60	$S^2=0,0298;$	99,35	$S^2=0,36$	99,01	$S^2=0,01;$
310106	99,16	$S=0,173$	99,80	$S=0,6$	99,05	$S=0,102;$
	99,32	$\Delta X=0,48$	99,70	$\Delta X=1,668$	98,86	$\Delta X=0,28;$
	99,62	$\Delta \bar{X}=0,21$	99,60	$\Delta \bar{X}=0,74$	98,90	$\Delta \bar{X}=0,126;$
		$E=0,48\%$		$E=1,67\%$		$E=0,28\%;$
		$\bar{E}=0,21\%$		$\bar{E}=0,74\%$		$\bar{E}=0,12\%.$

Таҳлил амалиётида комплекс бирикмаларнинг миқдорини аниқлашда энг кенг тарқалган таҳлил усули – бу комплексометрик титрлаш усулидир. Шунинг учун Магником, Магдин ва Пирамаг субстанцияларининг миқдорий таҳлилини ўтказишда ушбу усулдан фойдаландик. Тажриба натижалари 3-жадвалда келтирилган. Олинган натижалар кўра, тажриба натижасининг ўртача нисбий ҳатолиги Магником учун 0,91%, Магдин учун 1,79%, Пирамаг учун 1,20% ташкил этди ва ишлаб чиқилган усулнинг аниқлиги ва яроқлилиги исботланди.

Комплекс бирикмалар таркибидаги магний ионларининг миқдорини аниқлаш учун атом-абсорбцион спектрометрик (ААС) усули ишлаб чиқилди. Субстанциялар таркибидаги магний ионларининг миқдори алангали «Unicam 929 AAS» (Буюк Британия) атом-абсорбцион спектрофотометрда стандарт суюлтириш усулида амалга оширилди. Магний ионини аниқлашда тирқиш ўлчами 0,7 нм ли бўшлиқли катод сақлаган лампа ҳамда ацетилен ва ҳаводан (1:1 нисбатдаги) ташкил топган газ аралашмасидан фойдаланилди. Стандарт эритма сифатида ААС таҳлили учун мўлжалланган Magnium AA/ICP standart 1002 мкг/мл 1% HNO₃ даги стандарт эритмасидан фойдаланилди. Калибровка графигини чизиш учун магнийни стандарт эритмалари 0,1; 0,3; 0,5; 0,7; 0,9; 1,1 мкг/мл концентрацияларида тайёрланди, абсисса ўқига эталон эритмаларининг концентрацияси, ордината ўқига адсорбциялаш қиймати қўйилди. Эталон ва аниқланадиган эритмалардаги магний ионларини адсорбцияланиши 285,2 нм тўлқин узунлигида кузатилди. 5 та сериядаги субстанция намуналарида магний ионларининг миқдори Магникомда - 5,5-6,0%, Магдинда - 4,5-5,0% ва Пирамагда - 5,0-5,6% бўлиши аниқланди (4-жадвал). Бунда ўртача нисбий ҳатolik мос равишда 1,44%, 2,03% ва 1,99% ни ташкил этди.

Магником, Магдин ва Пирамаг субстанцияларни комплексонометрик усулида миқдорий таҳлил натижалари

Серия т/р	Олинган тортма, г.	Магником			Магдин			Пирамаг		
		Mg миқдори		Метрологик тавсифи	Mg миқдори		Метрологик тавсифи	Mg миқдори		Метрологик тавсифи
		г	%		г	%		г	%	
110106 - Магни- ком	0,0400 0,0400 0,0400	0,00203 0,00205 0,00204	5,60 5,70 5,65	$\bar{X} = 5,658$ $f = 4$ $S^2 = 0,0017$	0,00191 0,00188 0,00184	4,78 4,70 4,60	$\bar{X} = 4,674$ $f = 4$ $S^2 = 0,0046$	0,00203 0,00205 0,00204	5,50 5,50 5,60	$\bar{X} = 5,54$; $f = 4$; $S^2 = 0,003$;
210106 - Магдин	0,0400 0,0400	0,00200 0,00208	5,64 5,70	$S = 0,042$ $\Delta X = 0,116$ $\Delta \bar{X} = 0,052$ $E = 2,05\%$ $\bar{E} = 0,91\%$	0,00186 0,00185	4,65 4,64	$S = 0,068$ $\Delta X = 0,189$ $\Delta \bar{X} = 0,084$ $E = 4,00\%$ $\bar{E} = 1,79\%$	0,00200 0,00208	5,60 5,50	$S = 0,054$; $\Delta X = 0,150$; $\Delta \bar{X} = 0,067$; $E = 2,70\%$; $\bar{E} = 1,20\%$.

4-жадвал.

Магником, Магдин ва Пирамаг субстанцияларни ААС усулида миқдорий таҳлил натижалари (n=5; P=95%; t (P;f) = 2,78)

Серия т/р	Магником		Магдин		Пирамаг	
	Mg миқдори,%	Метрологик тавсифи	Mg миқдори,%	Метрологик тавсифи	Mg миқдори,%	Метрологик тавсифи
110106	5,66	$f = 4$; $\bar{X} = 5,624$;	4,78	$f = 4$; $\bar{X} = 4,768$;	5,35	$f = 4$; $\bar{X} = 5,37$;
210106	5,65	$S^2 = 0,004$;	4,80	$S^2 = 0,006$;	5,48	$S^2 = 0,0074$;
310106	5,70	$S = 0,065$;	4,63	$S = 0,078$;	5,32	$S = 0,086$;
	5,56	$\Delta X = 0,180$;	4,81	$\Delta X = 0,216$;	5,30	$\Delta X = 0,239$;
	5,55	$\Delta \bar{X} = 0,081$;	4,82	$\Delta \bar{X} = 0,097$;	5,40	$\Delta \bar{X} = 0,107$;
		$E = 3,20\%$;		$E = 4,53\%$;		$E = 4,45\%$;
		$\bar{E} = 1,44\%$.		$\bar{E} = 2,03\%$.		$\bar{E} = 1,99\%$.

Магником, Магдин ва Пирамаг субстанцияларни комплексонометрик ва ААС усулларида олиб борилган микдорий таҳлил натижалари бўйича бир омиллик дисперсион таҳлил ўтказилди. Дисперсион таҳлил натижалари 5-жадвалда келтирилган.

5-жадвал

Бир омиллик дисперсион таҳлил натижалари

Тажиба шароити	Квадратлар йиғиндиси	Эркинлик даражалар сони	Ўртача квадрат	$F_{\text{хисобланган}} S^2/S$	$F_{\text{жадвал}} (95\%;4,5)$
Магником					
Усул оралиғида	$S_{\text{сп}}=0,00006$	$5-1 = 4$	$S^2=0,00004$	0,21	11,39
Усул ичида	$S_{\text{ош}}=0,028$	$10-5 = 5$	$S = 0,0056$		
Умумий йиғинди	$S=0,028$	$10-1 = 9$	-		
Магдин					
Усул оралиғида	$S_{\text{сп}}=0,0006$	$5-1 = 4$	$S^2 = 0,00015$	0,79	11,39
Усул ичида	$S_{\text{ош}}=0,0588$	$10-5 = 5$	$S = 0,0118$		
Умумий йиғинди	$S=0,059$	$10-1 = 9$	-		
Пирамаг					
Усул оралиғида	$S_{\text{сп}}=1,586$	$5-1 = 4$	$S^2 = 0,3965$	1,54	11,39
Усул ичида	$S_{\text{ош}}=0,240$	$10-5 = 5$	$S = 0,048$		
Умумий йиғинди	$S=0,541$	$10-1 = 9$	-		

Хисобланган F мезон натижалари жадвал натижалари билан таққосланганида $F_{\text{хисоб.}} < F_{\text{жадвал}}$ ишлаб чиқилган таҳлил усуллари солиштирилиши мумкинлиги исботланди. Магником ва Магдин субстанцияларнинг кейинги назоратларини ишлаб чиқилган комплексонометрик ва ААС усулларда, Пирамагни эса ААС усулида олиб бориш тавсия этилди.

Магником, Магдин ва Пирамаг субстанцияларнинг стандартизацияси ЮССХ усулида Agilent Technologies фирмасининг 1100 series моделдаги, ўзгарувчан тўлқин узунлигидаги спектрофотометрик детектор, изократ насос ва Rheodyne - намуна киритиш мосламалари билан жиҳозланган хроматографда амалга оширилди.

Комплекс бирикмаларни хроматографиялаш учун мўътадил шароит танлаб олинди. Шунингдек Магником ва Магдинни ажратиб олиш қуйидаги хроматографик шароитда амалга оширилди:

- Zorбах колонкаси - 150x3,0 мм ўлчамли, 3,5 мкм катталиқдаги Eclipse XDBC–18 сорбент билан тўлдирилган;
- хроматографиялаш 20⁰ С ҳароратда олиб борилди;
- детекторлаш 254 нм тўлқин узунлигида амалга оширилди;
- қўзғалувчан фаза – метанол:натрий ацетат 0,005 М эритмаси (30:70);
- қўзғалувчан фазанинг ҳаракат тезлиги - 1 мл/дақ;
- системага киритиладиган намуна ҳажми -20 мкл.

Келтирилган шароитда хроматографиялашда никодин ишчи стандарт намунаси (PCO)нинг ушланиш вақти 0,908 дақиқани, комплекс бирикмаларники - 3,133 дақиқа. Никодин ва комплекс бирикмаларнинг модел аралашмасида мос равишда – 0,930 ва 3,143 дақиқаларни ташкил этди.

Хроматография натижалари агар «Хроматография системасининг яроқлилигини текшириш» тестининг талаблари бажарилса ишончли деб ҳисобланади. Хроматография системасининг яроқлилигини текшириш учун никодиннинг PCO эритмасининг хроматографияси 5 марта амалга оширилди. Келтирилган усул ёрдамида синтез қилинган комплекс бирикмаларининг миқдорий таҳлили ўтказилди. Аниқлашда стандарт модда сифатида спиртли эритмаларидан икки марта қайта кристаллаб, бир неча марта тозалаб олинган магнийнинг комплекс бирикмалари ишлатилди. Препаратлар таркибидаги комплекс бирикмаларнинг миқдорини ЮССХ усулида аниқлаш натижалари 6-жадвалда келтирилган.

6-жадвал

Магником, Магдин ва Пирамаг субстанцияларининг ЮССХ усулида миқдорий таҳлил натижалари n=5; P=95%; t (P;f) = 2,78

Серия т/р	Магником		Магдин		Пирамаг	
	Mg миқ-дори,%	Метрологик тавсифи	Mg миқ-дори,%	Метрологик тавсифи	Mg миқ-дори,%	Метрологик тавсифи
110106	99,50	$\bar{X} = 99,35$	99,40	$\bar{X} = 99,51$	98,55	$\bar{X} = 98,95$
210106	99,30	$f = 4$	99,50	$f = 4$	99,40	$f = 4$
310106	99,65	$S^2 = 0,107$	99,55	$S^2 = 0,005$	99,51	$S^2 = 0,236$
	98,81	$S = 0,327$	99,49	$S = 0,071$	98,42	$S = 0,486$
	99,50	$\Delta X = 0,909$	99,59	$\Delta X = 0,197$	98,85	$\Delta X = 1,351$
		$\Delta \bar{X} = 0,405$		$\Delta \bar{X} = 0,088$		$\Delta \bar{X} = 0,603$
	$E = 0,91\%$		$E = 0,20\%$		$E = 1,36\%$	
	$\bar{E} = 0,41\%$		$\bar{E} = 0,10\%$		$\bar{E} = 0,61\%$	

6-жадвалда келтирилган натижаларда келтирилишича, ишлаб чиқилган ЮССХ усулнинг ўртача нисбий ҳатолиги Магником субстанцияси учун 0,41%, Магдин учун 0,10 % ва Пирамаг учун 0,61% ни ташкил этди. Шундай қилиб, 5 та тажриба намунасидаги комплекс бирикмаларда олиб борилган хроматографик таҳлил натижалари бўйича қуйидагилар аниқланди - субстанцияларда аралашма сифатида боғланмай қолган магний, никотин кислотаси ва никодин йўқ ва комплекс бирикмаларнинг миқдори 98,0-100,0% ни ташкил этиши лозим.

Магником, Магдин ва Пирамагни УБ-спектрофотометрия ва ЮССХ усуллари бўйича олиб борилган таҳлил натижалари бўйича бир омиллик дисперсион таҳлил ўтказилди. Олинган натижалар 7-жадвалда келтирилган.

7-жадвал

Бир омиллик дисперсион таҳлил натижалари

Тажриба шароити	Квадратлар йиғиндиси	Эркинлик даражалар сони	Ўртача квадрат	$F_{\text{ҳисобланган}} S^2/S$	$F_{\text{жадвал}} (95\%;4,5)$
Магником					
Усул оралиғида	$S_{\text{сп}}=0,017$	$5-1 = 4$	$S^2 = 0,004$	0,92	11,39
Усул ичида	$S_{\text{ош}}=0,248$	$10-5 = 5$	$S = 0,049$		
Умумий йиғинди	$S=0,248$	$10-1 = 9$	-		
Магдин					
Усул оралиғида	$S_{\text{сп}}=0,906$	$5-1 = 4$	$S^2 = 0,023$	0,30	11,39
Усул ичида	$S_{\text{ош}}=1,439$	$10-5 = 5$	$S = 0,288$		
Умумий йиғинди	$S=1,570$	$10-1 = 9$	-		
Пирамаг					
Усул оралиғида	$S_{\text{сп}}=0,024$	$5-1 = 4$	$S^2 = 0,006$	0,04	11,39
Усул ичида	$S_{\text{ош}}=0,920$	$10-5 = 5$	$S = 0,184$		
Умумий йиғинди	$S=2,196$	$10-1 = 9$	-		

Ҳисобланган F мезон натижалари жадвал натижалари билан таққосланганида, $F_{\text{ҳисоб}} < F_{\text{жадвал}}$ ишлаб чиқилган таҳлил усуллари солиштирилиши мумкинлиги исботланди. Магником ва Магдин субстанцияларининг тақлиф этилаётган УБ-

спектрофотометрия ва ЮССХ усулларида, Пирамагни эса УБ-спектрофотометрия усули ёрдамида таҳлил қилиш тавсия этилди.

Магником, Магдин ва Пирамаг субстанцияларининг сақлаш муддати табиий шароитда ва “Тезлаштирилган эскириш” усули бўйича белгиланди. Субстанцияларнинг сифат ва миқдорлари ишлаб чиқилган ИК-, УФ-, атомно-абсорбцион спектрометрия таҳлил усуллари ёрдамида аниқланди. “Тезлаштирилган эскириш” усули бўйича сақлаш муддати аниқланганда 50° ҳароратда термостатда сақланди. Табиий шароитда сақланаётган намуналар оғзи яхши ёпиладиган кўнғир рангли шиша идишларда хона ҳароратида сақланиб, ҳар 6 ойда ташқи кўриниши, чинлиги, эриш ҳарорати, тиниқлиги, ранги, эритманинг рН, қурилганида масса йўқотиши, микробиологик тозаллиги, магний миқдори бўйича баҳоланиб борилди. Сақланаётган субстанцияларда сезиларли ўзгаришлар кузатилмади. Ўрганилган сифат кўрсаткичлар меъёрий талаб даражасида бўлди. Олинган натижаларга кўра сақлаш натижалари асосида Магником, Магдин ва Пирамаг субстанцияларини сақлаш муддати кўнғир рангли шиша идишларда хона ҳароратида, қуруқ ва қоронғи жойда 2 йил деб белгиланди.

Тўртинчи бобда синтез қилинган баъзи бирикмаларнинг биологик активлиги келтирилган.

УМУМИЙ ХУЛОСАЛАР

1. Магний тузларини N- ва O-сақловчи гетероциклик тузилишга эга биолигандлар билан комплекс бирикмаларининг синтез услуби ишлаб чиқилди. Тажрибалар натижасида Магником, Магдин ва Пирамаг янги комплекс бирикмалари олинди. Элемент таҳлили, дериватография, рентгенофаз таҳлил, ИҚ- спектроскопия усуллари ёрдамида олинган комплекс бирикмаларнинг тузилиши исботланди, индивидуаллиги ва физик-кимёвий хоссалари ўрганилди.
2. Комплекс бирикма ҳосил қилувчи лигандлар донор атомларининг магнийга нисбатан координацияланиш тавсифи келтирилди. Бунда никотин кислотаси ва магний ҳосил қилган комплекс бирикма карбокси гуруҳ орқали монодентат тартибда координацияланиши аниқланди. Никодин азот гетероатоми орқали координацион боғ ҳосил қилганлиги, пиридоксин эса магний билан фенол гуруҳидаги кислород атоми ва унга нисбатан α -тартибда жойлашган оксиметил гуруҳи орқали боғланиб, олти аъзоли металл циклини ҳосил қилганлиги тасдиқланди.
3. Ўйналтирилган синтез натижасида магний ва никотин кислотаси билан ҳосил қилган антиаритмик таъсирга эга «Магником» биофаол комплекс бирикмаси, магний ва никодин билан ҳосил бўлган ўт ҳайдовчи «Магдин», магний ва пиридоксин билан ҳосил бўлган диуретик таъсирга эга «Пирамаг» субстанциялари олинди.
4. Синтез қилинган комплекс бирикмаларнинг ЮҚХ, ИҚ- УБ-спектрофотометрия ва ЮССХ таҳлил усулларда сифати баҳоланди.

Координацион бирикмаларда металл (ААС) ва асосий модда (УБ-спектрофотометрия, ЮССХ) миқдорини аниқлаш учун бир катор селектив ва унификацияланган таҳлил усуллари ишлаб чиқилди.

5. «Магником», «Магдин», «Пирамаг» субстанцияларининг сақланиш муддатини ўрганиш табиий ва «тезлаштирилган эскириш» усулларида амалга оширилди. Олинган натижалар бўйича субстанцияларнинг сақланиш муддати 2 йил деб белгиланди.

6. «Магником» ва «Магдин» субстанцияларига ВФМ лойиҳалари тузилиб, ЎЗР ССВни Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига тақдим этилди.

ЧОП ЭТИЛГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ:

1. Иминова И.М., Исмоилова Г.М., Тулаганов А.А. Получение комплексных соединений Mg (II) с никотиновой кислотой и никотином // Химико-фармацевтический журнал.- Москва, 2002.-№ 6.- С.42- 44.
2. Иминова И.М., Рахмонбердиева К.И., Исмоилова Г.М. Магний (II) ва никотин кислота комплекс бирикмасининг спектрофотометрик усул бўйича таҳлил қилиш // Профессор М.А.Азизов таваллудининг 90 йиллигига бағишланган илмий анжуман маърузалар тўплами.- Тошкент, 2003.-Б. 64-65.
3. Иминова И.М., Азизов Т.О., Тулаганов А.А., Исмоилова Г.М. Магнит РР дори моддаси таркибидаги магний миқдорини ААС усулида аниқлаш // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб муаммолари” мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2005.-Б.120-121.
4. Иминова И.М., Исмоилова Г.М. Стандартизация комплексного соединения магния с никотиновой кислотой методом ВЭЖХ // XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез.докл.- М., 2006.-С.531.
5. Иминова И.М., Исмоилова Г.М., Алиев Х.Х. Получение, стандартизация и фармакологическое изучение комплексного соединения магния с никотином // Межд.конф. VIII Славяно- Балтийский научный медицинский форум Санкт-Петербург-Гастро-2006.-№1.-С.220.
6. Иминова И.М., Исмоилова Г.М. Методы контроля качества комплексного соединения магния с никотиновой кислотой // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Новые достижения в получении, изучении и применении лекарственных средств на основе природного сырья», посвящ. 100-летию со дня рожд.проф. Р.Л.Хазанович.-Ташкент, 2006.- С.85.
7. Иминова И.М., Исмоилова Г.М. Магнийнинг никотин ва никотин кислота билан ҳосил қилган комплекс бирикмаларининг фармакологик хусусиятларини ўрганиш// Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси.- Тошкент,2006.- №2.-Б.50-53.
8. Иминова И.М.,Исмоилова Г.М. Магний ва никотин комплекс бирикмаси сифатини назорат қилиш усуллари// Фармацевтика журнали.- Тошкент,2007.- №2,-Б.46-49.
9. Иминова И.М, Исмоилова Г.М. Синтез и ИК - спектроскопическое исследование комплексных соединений магния с никотином // Материалы

научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации», посвященной 70-летию Ташкентского фармацевтического института.-Ташкент, 2007.-С.140-141.

10. Иминова И.М, Исмоилова Г.М.,Тулаганов Р Т. Изучение антифибриллярной активности комплексного соединения магния // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации», посвященной 70-летию Ташкентского фармацевтического института.-Ташкент,2007.- С.275-276.

11. Иминова И.М, Исмоилова Г.М. Синтез и ИК-спектроскопическое исследование комплексного соединения магния с пиридоксином // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы образования, науки и производства в фармации».-Ташкент, 2008.- С.275 – 276.

12. Иминова И.М., Исмоилова Г.М., А.Н.Набиев. Исследование фармакологической активности Пирамага// Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы образования, науки и производства в фармации».-Ташкент, 2008. - С.384.

13. Иминова И.М., Исмоилова Г.М. Изучение холеретической активности комплексного соединения магния // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы образования, науки и производства в фармации».-Ташкент, 2008.- С.343.

**Фармацевтика фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Иминова
Иноят Милиевнанинг 15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия
ихтисослиги бўйича «Магний ва баъзи пиридин ҳосилалари координацион
бирикмаларини синтез қилиш ва стандартлаш» мавзусидаги
диссертациясининг
РЕЗЮМЕСИ**

Таянч (энг муҳим) сўзлар: магний хлорид, магний оксид, никотин кислотаси, никодин, пиридоксин гидрохлорид, синтез, координацион бирикмалар “Магником”, “Магдин”, “Пирамаг”.

Тадқиқот объектлари: никотин кислотаси, никодин, пиридоксин гидрохлорид, магний оксиди субстанциялари ва $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, $Mg(CNS)_2 \cdot 4H_2O$ тузлари.

Ишнинг мақсади: Магний тузлари ва никотин кислотаси, никодин, пиридоксин гидрохлоридлар асосида янги координацион бирикмаларни олишда мўътадил йўналтирилган синтез йўллари излаш, олинган комплекс бирикмаларни тузилиши ва физик-кимёвий ҳоссаларни ўрганиш, шунингдек замонавий физик-кимёвий усуллар ёрдамида комплекс бирикмаларни стандартлаш ва олинган натижалар асосида синтез қилинган субстанциялар учун меъёрий техник ҳужжатлар (МТХ) мажмуасини тузиш.

Тадқиқот методлари: дериватография, рентгенофаз таҳлил, ЮҚХ, ЮССХ, УБ-спектрофотометрия, ААС, ИҚ-спектроскопия.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: биринчи марта кам захарли ва юқори самарали «Магником», «Магдин» ва «Пирамаг» доривор субстанциялари таклиф этилди. Элементар таҳлил, дериватография, рентгенофаз таҳлиллар натижасида комплекс бирикмаларнинг таркиби ва индивидуаллиги ўрганилди, шунингдек юқори сезгир таҳлил усуллари ёрдамида стандартланди. Тадқиқотлар самарасида янги индивидуал таҳлил усуллари ишлаб чиқилди, лаборатория таҳлили ва ўқув амалиётига татбиқ этилди.

Амалий аҳамияти: тиббиёт амалиётида ишлатишга мўлжалланган юқорисамарадор «Магником», «Магдин» ва «Пирамаг» таклиф этилди. Олиб борилган физик-кимёвий изланишлар ва ишлаб чиқилган таҳлил усуллари магний бирикмалари ва биологик фаол органик лигандлар асосида олинган координацион дори воситалар таҳлилини ўтказишда илмий ва услубий асос бўлади.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: «Магником» ва «Магдин» субстанцияларга ВФМ лойиҳаси тузилиб, ЎзР ССВнинг Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига тақдим этилди. «Магником» ва «Магдин» субстанцияларни стандартлаш учун ишлаб чиқилган янги таҳлил усуллари субстанциялар ва улар асосида олинган дори препаратлар назоратини замонавий талаб даражасида ўтказишни таъминлайди.

Қўлланиш соҳаси: фармацевтика саноати ва тиббиёт.

РЕЗЮМЕ

диссертации Иминовой Иноятхон Милиежны на тему: «Синтез и стандартизация координационных соединений магния с некоторыми производными пиридина» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02-фармацевтическая химия и фармакогнозия

Ключевые слова: магния хлорид, магния оксид, никотиновая кислота, никотин, пиридоксин гидрохлорид, контроль качества, координационные соединения «Магником», «Магдин», «Пирамаг».

Объекты исследования: субстанции никотиновой кислоты, никотина, пиридоксина гидрохлорида, оксид магния и соли магния $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, $Mg(CNS)_2 \cdot 4H_2O$.

Цель работы: поиск оптимальных путей целенаправленного синтеза, изучение строения и физико-химических свойств новых координационных соединений солей магния с никотиновой кислотой, никотином и пиридоксина гидрохлоридом, стандартизация комплексных соединений физико-химическими методами, а также изучение фармакопейных показателей для разработки и утверждения НТД на изучаемые субстанции.

Методы исследования: дериватография, рентгенофазовый анализ, ТСХ, ВЭЖХ, УФ-спектрофотометрия, ААС, ИК-спектроскопия.

Полученные результаты и их новизна: впервые проведен синтез и систематическое исследование 7 координационных соединений, среди которых обнаружены наиболее фармакологически активные. Элементным, рентгенофазовым анализами и дериватографией установлено образование различных по составу комплексов и доказана их индивидуальность, охарактеризованы основные физико-химические свойства.

Практическая значимость: предложены малотоксичные и высокоэффективные препараты «Магником», «Магдин» и «Пирамаг». Разработанные аналитические методы и проведенные физико-химические исследования позволяют обеспечить научную и методологическую базу для анализа лекарственных средств, полученных на основе координационных соединений магния с биологически активными органическими лигандами.

Степень внедрения и экономическая эффективность: проект ВФС на субстанции «Магником», «Магдин» представлен на рассмотрение в Главное Управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз.

Область применения: фармацевтическая промышленность и медицина.

RESUME

Thesis of Inoyatkhon Milievna Iminova on the scientific degree competition of the candidate of sciences in Pharmacy on speciality 15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy; subject: “Synthesis and standardization of magnesium coordination compounds with some pyridine derivatives”

Key words: magnesium chloride, magnesium oxide, nicotinic acid, pyridoxine hydrochloride, quality control, coordination compounds Magnicom, Magdine, Pyramag.

Subject of research: substances of nicotinic acid, nicodine and pyridoxine hydrochloride, magnesium oxide and magnesium salts $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; $\text{Mg}(\text{CNS})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Purpose of work: search of optimal ways for single-minded synthesis, study of structure and physico-chemical properties of new coordination compounds of magnesium salts with nicotinic acid, nicodine and pyridoxine hydrochloride, as well as standardization of complex compounds by physico-chemical methods and study of pharmacopoeial indices for development and approval of the NTD for the investigated substances.

Methods of research: derivatography, roentgenophase analysis, TLC, HPLC, UV-spectrophotometry, AAC, IR-spectroscopy.

The results obtained and their novelty: synthesis and systematic research of 7 coordination compounds have been carried out. The most pharmacologically active ones have been revealed among them. As a result of element analysis a formation of different complexes has been established and their individuality has been proven by methods of derivatography, roentgenophase analysis and their principal physico-chemical properties were characterized.

Practical value: low toxic and high effective preparations of Magnicom, Magdine and Pyramag were offered. The developed analytical methods and performed physico-chemical investigations allow establishing a scientific and methodological basis for analysis of the medicinal agents, obtained on the base of coordination compounds of magnesium with biologically active organic ligands.

Degree of embed and economic affectivity: the projects of PPP for the substances of Magnicom, Magdine were submitted for consideration to the Head Department of drug and medical equipment quality control under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

Field of application: pharmaceutical industry and medicine.