

DOI - 10.32743/UniChem.2021.89.11.12521

**ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ  
СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ АЛЬБЕНДАЗОЛА****Умиров Нурилло Сайдуллаевич**

ст. преподаватель факультета химии,  
Гулистанский государственный университет,  
Республика Узбекистан, г. Гулистан  
E-mail: [n-umirov@mail.ru](mailto:n-umirov@mail.ru)

**Абдурахманова Угилай Коххоровна**

д-р биол. наук, зав. кафедрой химии,  
Гулистанский государственный университет,  
Республика Узбекистан, г. Гулистан  
E-mail: [ugi\\_lay.912@mail.ru](mailto:ugi_lay.912@mail.ru)

**Касимов Шодибек Исломович**

ст. преподаватель факультета химии,  
Гулистанский государственный университет,  
Республика Узбекистан, г. Гулистан,  
E-mail: [shukrona141603@mail.ru](mailto:shukrona141603@mail.ru)

**Эсанов Рахматилла**

ст. науч. сотр. экспериментально-технологической лаборатории,  
Институт биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан,  
Республика Узбекистан, г. Ташкент,  
E-mail: [EsanovR@mail.ru](mailto:EsanovR@mail.ru)

**Матчанов Алимжан Давлатбоевич**

д-р хим. наук, зав. экспериментально-технологической лабораторией,  
Институт биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан,  
Республика Узбекистан, г. Ташкент  
E-mail: [olim\\_-0172@mail.ru](mailto:olim_-0172@mail.ru)

**CHROMATOGRAPHIC ANALYSIS  
OF SUPRAMOLECULAR COMPLEXES OF ALBENDAZOLE****Umirov Nurillo**

Senior Lecturer of Chemistry Department,  
Gulistan State University,  
Republic of Uzbekistan, Gulistan

**Ugilay Abdurahmanova**

Doctor of Biological Sciences,  
Head of the Department of Chemistry,  
Gulistan State University,  
Republic of Uzbekistan, Gulistan

**Kasimov Shodibek**

Senior Lecturer of Chemistry Department,  
Gulistan State University,  
Republic of Uzbekistan, Gulistan

**Esanov Rakhmatilla**

Senior Researcher, Experimental and Technological Laboratory,  
Institute of Bioorganic Chemistry,  
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,  
Republic of Uzbekistan, Tashkent

**Alimjan Matchanov**

Doctor of Chemical Sciences, Head of Experimental-Technological Laboratory,  
Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy  
of Sciences of the Republic of Uzbekistan,  
Republic of Uzbekistan, Tashkent

### АННОТАЦИЯ

Статья посвящена получению супрамолекулярных комплексов альбендазола с глицирризиновой кислотой и ее моноаммониевой, монокалийевой солями в различных молярных соотношениях и их идентификации на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), а также изучению физико-химических свойств полученных комплексов. Было показано, что содержание альбендазола в супрамолекулярных комплексах соответствует теоретически рассчитанным значениям с погрешностью  $\pm 0,169\%$ .

### ABSTRACT

The article is devoted to the preparation of supramolecular complexes of albendazole with glycyrrhizic acid and its monoammonium, monopotassium salts in various molar ratios and identification based on high performance liquid chromatography (HPLC), as well as to the study of physicochemical properties. It was shown that the content of albendazole in the supramolecular complexes corresponds to the theoretically calculated values with an error of  $\pm 0,169\%$ .

**Ключевые слова:** альбендазол, глицирризиновая кислота, монокалийевая соль глицирризиновой кислоты, моноаммониевая соль глицирризиновой кислоты, супрамолекулярный комплекс, температура плавления, ультрафиолетовый и инфракрасный спектр, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

**Keywords:** albendazole, glycyrrhizic acid, glycyrrhizic acid monocalic salt, glycyrrhizic acid monoammonium salt, supramolecular complex, liquefaction temperature, ultraviolet spectrum, infrared spectrum, high performance liquid chromatography (HPLC).

**Введение.** На сегодняшний день распространенной патологией являются мелкие черви-глисты (гельминты), живущие за счет органов и тканей человека и животных. По статистике, каждый третий житель Европы заражен гельминтами. Паразиты могут принимать две формы: в кишечнике и вне кишечника (ткани). Кишечные черви приспособлены к паразитизму в тонком и толстом кишечнике, желчных протоках. Относительно более опасны тканевые формы глистных инвазий. Основными компонентами глистогонных препаратов, применяемых в настоящее время во всем мире против гельминтов, являются вещества, относящиеся к группе бензоимидазолов. Большинство противогельминтных препаратов, используемых против большинства гельминтов, относительно плохо растворимы и нерастворимы в воде, а также обладают токсическим действием.

Одним из веществ с такими глистогонными свойствами является альбендазол. Поэтому изучение свойств основных составляющих таких препаратов, повышение их растворимости, снижение токсических свойств являются сегодня одной из самых актуальных проблем.

Работа посвящена получению супрамолекулярных комплексов альбендазола с глицирризиновой кислотой и ее солями в различных молярных соотношениях, а также их идентификации и изучению физико-химических свойств на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с целью повышения растворимости в воде.

**Анализ литературы по теме (Literature review).** Глицирризиновая кислота (ГК) является основным компонентом корня солодки – *Glycyrrhiza*, некоторые ее соли обладают поверхностно-активными, гелеобразующими свойствами и проявляют синергетическую активность [3].

В нормальных условиях ГК и ее соли способны к гелеобразованию при концентрациях выше 0,1%.

По литературным данным, более 45000 молекул воды соответствуют одной молекуле ГК при гелеобразовании [6].

Обнаружено, что 9,2%-ный водный раствор глицирризиновой кислоты образует стабильный гель, но идея о том, что молекула глицирризиновой кислоты образует внутреннее молекулярное пространство, на практике оказалась энергетически невыгодной. Было высказано предположение, что образование мицелл разной формы молекулой глицирризиновой кислоты приводит к формированию псевдомицелл, что, в свою очередь, вызывает структурирование молекул воды и образование гелей.

Моноаммониевая соль глицирризиновой кислоты (МАСГК) также образует мицеллы в водных растворах. Образование мицелл происходит из-за присутствия гидрофобно-гидрофильных фрагментов в молекуле МАСГК. Образование геля зависит от структуры мицелл. То есть в мицеллах МАСГК гидрофильная часть повернута наружу, а гидрофобная часть – внутрь [2].

Известно, что биологическая эффективность большинства лекарств зависит от их водорастворимости. Поскольку большинство биологических процессов, происходящих в организме, происходят в водной среде, это приводит к ограничению биологической эффективности нерастворимых в воде лекарств. Следовательно, большинство биологически активных веществ образуют водорастворимые супрамолекулярные комплексы [10].

Глицирризиновая кислота образует сложные вещества (клатраты) с рядом фармаконов. Обычно такие комплексы находятся в соотношении 2:1. Например, клатрат ацетилсалициловой кислоты с моноаммониевой солью глицирризиновой кислоты не только проявляет противовоспалительную активность, но и имеет самый высокий уровень индукции интерферона в дозах 2–10 мг/кг [7].

Альбендазол – это химическое соединение с глистогонным действием, относящееся к группе бензимидазолов, общая формула которого –  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ . Согласно номенклатуре IUPAC [5-(пропилтио)-1H-бензимидазол-2-ил] карбаминовой кислоты метиловый эфир. Альбендазол – белый или беловатый порошок, растворимый в диметилсульфоксиде, сильных кислотах и щелочах. Плохо растворим в метиловом спирте, этилацетате и хлороформе, почти не растворим в воде [11; 8; 1; 4; 5].

Сегодня альбендазол и некоторые его лекарственные формы (Зентел, Гельмадол, Немазол, Саноксаль и др.) используются в лечении гельминтозов благодаря их высокому терапевтическому эффекту.

Альбендазол и его лекарственные формы плохо растворяются в воде и в физиологической среде, что отрицательно сказывается на их биологической восприимчивости. Поэтому длительное применение таких препаратов при лечении гельминтозов необходимо, но не допускается из-за относительно высокой токсичности альбендазола и его производных [9].

Повышение биодоступности и снижение токсичности альбендазола, а также получение его водорастворимых производных и определение их химической структуры являются одними из актуальных задач биоорганической химии.

Целью данной работы является получение водорастворимых супрамолекулярных комплексов альбендазола с глицирризиновой кислотой и ее солями в различных молярных соотношениях, изучение некоторых физико-химических характеристик и анализ на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии.

#### Анализ и результаты (Analysis and results).

Получены супрамолекулярные комплексы альбендазола с глицирризиновой кислотой и ее моноаммонийной, монокальциевой солями в соотношениях 1:9, 1:15, 1:20. Температуры плавления полученных комплексных соединений отличаются от температур плавления исходных реагентов. Плавление сопровождается разложением при температуре выше 200 °С (таблица 1).

Таблица 1.

Температуры плавления супрамолекулярных комплексов ГК и его солей с альбендазолом

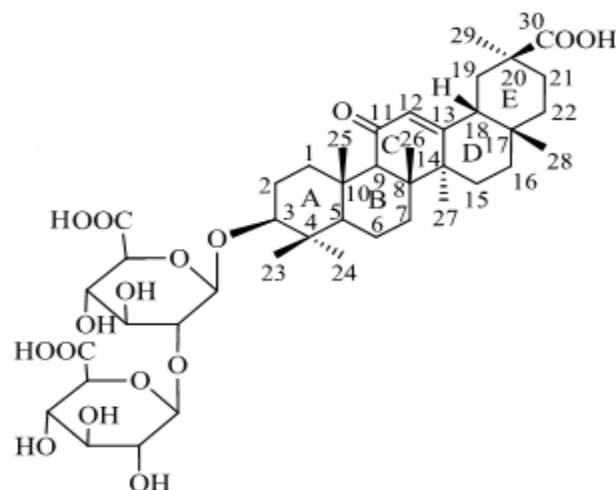
Комплексы	Соотношения комплексов	Температура плавления, °С (с разложением)
Альбендазол	–	208–210
ГК	–	225–228
МАСГК	–	227–230
Альбендазол : ГК	1 : 9	189–193
Альбендазол : ГК	1 : 15	200–203
Альбендазол : ГК	1 : 20	200–202
Альбендазол : МАСГК	1 : 9	190–193
Альбендазол : МАСГК	1 : 15	203–205
Альбендазол : МАСГК	1 : 20	202–204
Альбендазол : МАСГК	1 : 9	215–218
Альбендазол : МАСГК	1 : 15	215–224
Альбендазол : МАСГК	1 : 20	223–226

Константы устойчивости комплексов изучали в ближней ультрафиолетовой области при длинах волн от 200 до 300 нм на основе метода изомолярных серий.

Результаты исследования показывают, что значения линейных оптических плотностей увеличиваются с увеличением содержания глицирризиновой кислоты и ее солей в полученных супрамолекулярных комплексах, что можно объяснить усилением образования мицеллярной структуры с увеличением концентрации ГК и ее соли в растворе. Кроме того, при анализе

ИК-спектроскопии комплексов было обнаружено, что валентные колебания –ОН группы глицирризиновой кислоты проявляются при 3365–3363  $cm^{-1}$ . В ИК-спектрах супрамолекулярных комплексов альбендазол : ГК 1:9 обнаружены валентные колебания, принадлежащие группе –ОН, в виде широких плеч в областях 3338–3325  $cm^{-1}$ .

Этот сдвиг и появление пика в виде широкого плеча свидетельствуют об образовании водородных связей при комплексообразовании.



Также можно наблюдать, что частота колебаний, принадлежащих карбонильной группе  $C_{11}=O$ , у С-кольца молекулы глицирризиновой кислоты сдвигается от  $1656\text{--}1653\text{ см}^{-1}$  до  $1646\text{--}1644\text{ см}^{-1}$ .

Этот сдвиг также указывает на то, что вклад карбонильных групп в образование водородных связей (таблица 2) значителен.

Таблица 2.

#### ИК-спектры супрамолекулярных комплексов ГК и его солей, полученных с альбендазолом

№	Комплексы	Соотношения комплексов	Валентные колебания OH групп ( $\text{см}^{-1}$ )	$C_{11}=O$ частота колебаний, связанных с карбонилем ( $\text{см}^{-1}$ )	Валентные и деформационные колебания метильных, метиленовых групп ( $\text{см}^{-1}$ )
1	ГК		3363,86	1654,92	1122,57 1168,86 1192,01 1213,23
2	Альбендазол : ГК	1 : 9	3332,99	1645,28	1166,93 1213,23 1255,66
3	Альбендазол : ГК	1 : 15	3340,71	1645,28	1166,93 1211,30 1257,59 1327,03
4	Альбендазол : ГК	1 : 20	3334,92	1645,28	1166,93 1213,23 1257,59
5	Альбендазол : МАСГК	1 : 9	3207,62	1653, 11	1172,72 1213,23 1261,45
6	Альбендазол : МАСГК	1 : 15	3209,55	1651,07	1170,79 1213,23 1261,45
7	Альбендазол : МАСГК	1 : 20	3230,77	1658,78	1260,02 1213,23 1261,45

Однако изменение значений частот валентных и деформационных колебаний, принадлежащих метильным, метиленовым группам, также позволяет сделать вывод о том, что гидрофобно-гидрофильные взаимодействия происходят между неполярными частями молекулы.

Для качественного и количественного анализа полученных супрамолекулярных комплексов

использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии.

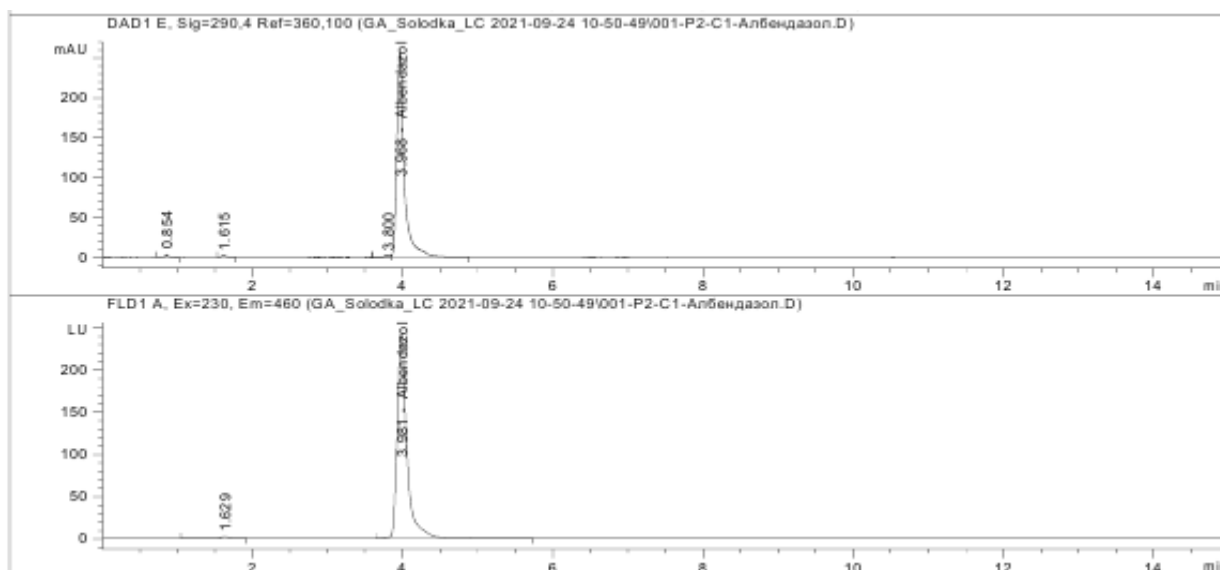
Для этого сначала определяли время и площади удерживания альбендазола, ГК и ее солей в колонке стандартных образцов. Результаты повторялись пятикратно с определением среднего значения.

Условия хроматографии:

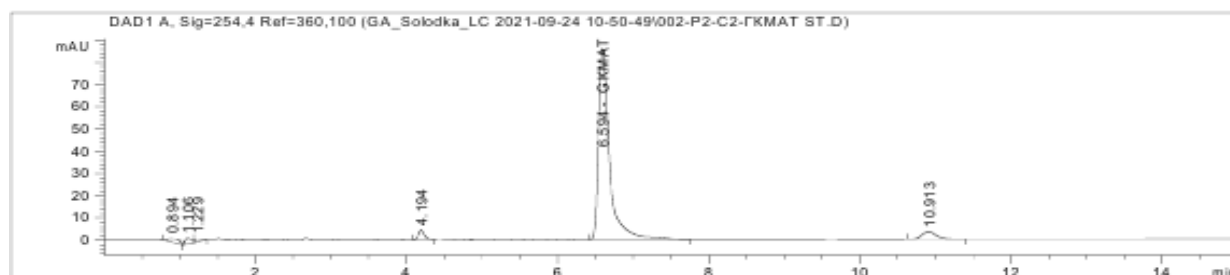
хроматограф – Agilent Technologies 1260 Infinity;

детектор – диодно-матричный детектор и флуоресцентный детектор (290 нм и  $E_x = 230$ ,  $E_m = 460$ );  
 колонка – Eclipse XDB – C18, 3 мкм, 4,6×150мм;  
 объем инъекции – 10 мкл;  
 скорость потока подвижной фазы – 1,0 мл/мин;

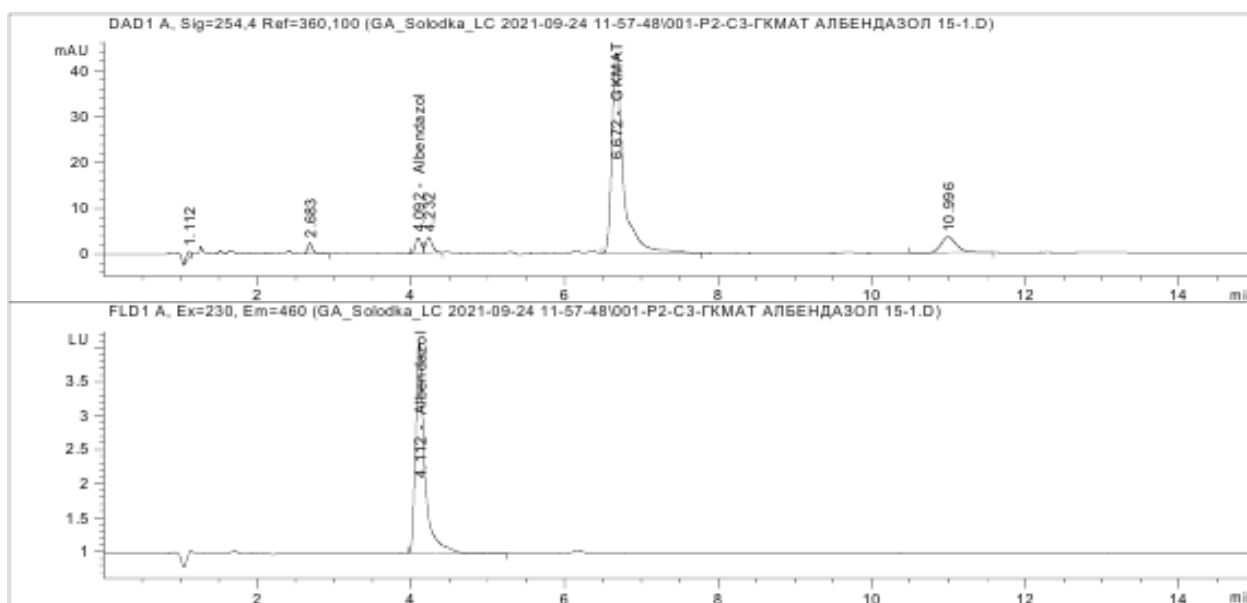
мобильная фаза (градиент) – ацетонитрил: ацетатный буфер pH = 2,92 (70%: 30%) 0–6 мин, (65%:35%) 6–9 мин, (55%:45%) 9–15 мин, (70%:30%) 15–20 мин.



**Рисунок 1. Хроматограмма стандартного образца альбендазола (диодно-матричный детектор и флуоресцентный детектор)**



**Рисунок 2. Хроматограмма стандартного образца моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты**



**Рисунок 3. Хроматограмма супрамолекулярного комплекса альбендазола с моноаммониевой солью глицирризиновой кислоты при молярном соотношении 1:15 при 254 нм и  $E_x = 230$  нм,  $E_m = 460$  нм**

Качественная оценка альбендазола в супрамолекулярном комплексе (рис. 1–3) показывает соответствие времени удерживания в колонке диапазоне 3,98–4,02 мин. В количественном отношении это 1908,0 мг/% относительно расчетного значения концентрации стандартного образца. Это 98,3% от теоретически рассчитанной массы альбендазола.

Другой особенностью альбендазола на хроматограмме была способность давать флуоресценцию

(рис. 1). Поэтому результаты, полученные на флуоресцентном детекторе методом хроматографии, представлены в количественном анализе. ГК и его соли определенно не обладают этим свойством. Поэтому при их идентификации предпочтительно использовать только диодно-матричные или детекторы СФ.

Приведена сравнительная таблица результатов, полученных экспериментально, с теоретически рассчитанными результатами (таблица 3).

Таблица 3.

#### Результаты количественного анализа альбендазола в комплексных соединениях

№	Комплексы	Теоретически рассчитанное количество, мг/%	Практические данные, мг/%	%
1	Албендазол : ГК 1:9	3450.0	3387.0	98,2
2	Албендазол : ГК 1:15	2030.0	1966.0	97.0
3	Албендазол : ГК 1:20	1580.0	1553.0	98,3
4	Албендазол : МАСГК 1:9	3190.0	3150.0	98,7
5	Албендазол : МАСГК1:15	1940.0	1938.6	99,9
6	Албендазол :МАСГК 1:20	1460.0	1439.8	98.6
7	Албендазол : МАСГК 1:9	3190.0	3154.0	98,9
8	Албендазол :МАСГК 1:15	2010.0	1949.0	97.0
9	Албендазол: МАСГК 1:20	1520.0	1494.4	98,3

Из данных, приведенных в таблице 3, видно, что количество альбендазола в составе всех полученных комплексных соединений определено в количестве

97,0–99,9% относительно теоретически рассчитанных количеств.

Результаты статистической обработки представлены в таблице 4.

Таблица 4.

#### Результаты статистической обработки полученных результатов

Показатели	Обозначение	Измеряемая величина	Формулы
Дисперсия	$S^2$	3,300	$s^2 = \frac{\sum d_i^2}{n-1}$
Стандартное отклонение	S	1,817	$s = \sqrt{s^2}$
Стандартное отклонение среднего результата	$S_{\bar{x}}$	0,812	$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$
Число степеней свободы	f	4	f= n-1
Доверительная вероятность	p	0,01	
Коэффициент Стьюдента	t	4,03	Табличное значение критерия Стьюдента для P = 0,05 и f
Полуширина доверительного интервала	$\Delta \bar{x}$	3,274	$\Delta \bar{x} = t_{(p,f)} * s_{\bar{x}}$
Относительная ошибка среднего результата	$\varepsilon$	0,169%	$\varepsilon = \frac{\Delta X}{X} * 100\%$
Граничные значения доверительного интервала среднего результата	$\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$	$\pm 3,274$	

Таким образом, на основе полученных результатов можно сделать вывод, что при определении альбендазола в составе супрамолекулярных комплексов ГК и ее солей можно эффективно использовать метод ВЭЖХ с достаточной точностью. В частности, показано, что использование флуоресцентного детектора для обнаружения альбендазола является более точным и дает среднюю ошибку в пределах  $\pm 0,169\%$ .

#### **Выводы и предложения (Conclusion/Recommendations):**

- впервые получены водорастворимые супрамолекулярные комплексы альбендазола с глицирризиновой кислотой и ее моноаммониевой, монокалиевой солями в различных мольных соотношениях;

- физико-химические свойства полученных комплексов, химическая структура и природа связей проанализированы методом ИК-спектроскопии, и показано, что образование супрамолекулярных комплексов альбендазола с глицирризиновой кислотой и ее солями осуществляется за счет водородных связей и гидрофобных взаимодействий;

- качественный и количественный анализ альбендазола с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии дает среднестатистическую ошибку с точностью до  $\pm 0,169\%$ . Показано, что для обнаружения альбендазола можно использовать флуориметрический детектор;

- показана эффективность использования данного метода при стандартизации лекарственных форм на основе альбендазола.

#### **Список литературы:**

1. Архипов И.А. Антигельминтики: фармакология и применение. – М., 2009. – 405 с.
2. Гемостатическая активность геля «Глилагель» на основе лагохилина с моноаммониевой солью глицирризиновой кислоты / А.Д. Матчанов, Ф.Н. Ташпулатов, Ф.А. Собирова, А.В. Филатова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83. – № 11. – С. 20–22.
3. Глицирризиновая кислота / Г.А. Толстикова, Л.А. Балтина, Э.Э. Шульс, А.Г. Покровский // Биоорганическая химия. – М., 1997. – Т. 23. – № 9.
4. Квантово-химическое моделирование структуры и стереохимической жесткости альбендазола / Г.А. Душенко, И.Е. Михайлов, А.В. Казарникова, Е.Н. Пономарева // Вестник южного научного центра. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 46–52.
5. Механохимическая модификация свойств антигельминтных препаратов / С.С. Халиков, М.С. Халиков, Э.С. Метелева, С.А. Гуськов [и др.] // Химия в интересах устойчивого развития. – 2011. – № 19. – С. 699–703.
6. Синтез молекулярных комплексов моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты с бензойной и салициловой кислотами и исследование вязкости их водных растворов / Х.А. Юлдашева, М.Г. Мухамедиев, Д.Н. Далимов, М.Б. Гафуров [и др.] // Химия и химическая технология. – 2011. – № 1. – С. 24–26.
7. Физико-химические свойства водных растворов клатратов моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты с бензойной и салициловой кислотами / Д.Н. Далимов, М.Г. Мухамедиев, Г.Р. Хамидова, М.Б. Гафуров [и др.] // Современные проблемы науки о полимерах. – Ташкент, 2011. – С. 164–165.
8. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни. – М., 2001. – 1225 с.
9. Экологически безопасные антигельминтные препараты в ряду бензимидазолов: синтез, свойства, применение / С.С. Халиков, И.А. Архипов, А.И. Варламова, М.С. Халиков [и др.] // Юг России: экология, развитие. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 178–192.
10. Noguchi M., Kubo N., Hayashi T. // Chem. Pharm. Bull. – 1978. – Vol. 26. – P. 3652–3656.
11. Pat. 01224321. Jpn. 1987 (C. A. V.112. 185843z) / Kurono M., Katsumata S., Misowa Y., Fukahori K. [et al.].