

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ, ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ  
УНИВЕРСИТЕТИ, ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.27.06.2017. К/В/Т. 37.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

**ВАЛИЕВ НЕЪМАТЖОН ВАЛИЖОН ЎҒЛИ**

**АНТИАРИТМИН ВА ДИГИДРОАТИЗИН ГИДРОХЛОРИДИ ДОРИ  
ВОСИТАЛАРИ СУБСТАНЦИЯЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ  
ТЕХНОЛОГИЯЛАРИ**

**02.00.10 - Биоорганик кимё**

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

**Тошкент – 2018**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Валиев Неъматжон Валижон ўғли**

Антиаритмин ва дигидроатизин гидрохлориди дори воситалари  
субстанцияларини ишлаб чиқариш технологиялари ..... 3

**Валиев Неъматжон Валижон ўғли**

Технологии производства субстанций препаратов антиаритмина и  
дигидроатизина гидрохлорида ..... 21

**Valiev Nematjon**

Technologies for manufacture of antiarrhythmic and dihydroatisine  
hydrochloride drug substances ..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 42

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ, ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ  
УНИВЕРСИТЕТИ, ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.27.06.2017. К/В/Т. 37.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

**ВАЛИЕВ НЕЪМАТЖОН ВАЛИЖОН ЎҒЛИ**

**АНТИАРИТМИН ВА ДИГИДРОАТИЗИН ГИДРОХЛОРИДИ ДОРИ  
ВОСИТАЛАРИ СУБСТАНЦИЯЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ  
ТЕХНОЛОГИЯЛАРИ**

**02.00.10 - Биоорганик кимё**

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

**Тошкент – 2018**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.4.PhD/Т495 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси ([www.biochem.uz](http://www.biochem.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Сагдуллаев Шамансур Шахсаидович**  
техника фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Мавлянов Саидмухтор Мақсудович**  
кимё фанлари доктори, профессор

**Исматов Дилмурат Нуруллаевич**  
техника фанлари доктори, профессор

**Етақчи ташкилот:**

**Тошкент фармацевтика институти**

Диссертация ҳимояси Биоорганик кимё институти, Ўзбекистон Миллий университети, ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел.: (99871) 262 35 40, факс: (99871) 262 70 63).

Диссертация билан Биоорганик кимё институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ \_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел.: (99871) 262 35 40, факс (99871) 262 70 63, e-mail: [asrarov54@mail.ru](mailto:asrarov54@mail.ru)).

Диссертация автореферати 2018 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунни тарқатилди.  
(2018 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Ш.И.Салихов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
раиси, б.ф.д., академик

**М.И.Асраров**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий  
котиби, б.ф.д., профессор

**А.А.Ахунов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий  
семинар раиси, б.ф.д., профессор

## КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Ҳозирги кунда дунё бўйича қайта тикланувчи табиий ўсимлик ресурсларини физиологик фаол моддалар – дори воситаларини олиш мақсадида қайта ишлаш соҳасида кенг қамровли илмий-тадқиқот ишлари амалга оширилмоқда. Бунга сабаб, физиологик фаол табиий бирикмалар синтетик аналогларига нисбатан зарарсизлик кўрсаткичлари бўйича устун эканлигида. Бундан ташқари, бутунжаҳон миқёсида дунё аҳолиси соғлигини сақлаш масаласи глобал аҳамиятдаги масаладир. Шунинг учун, доривор ўсимликларни қайта ишлаб, табиий бирикмалар асосида юқори терапевтик самарали дори воситаларини ишлаб чиқаришнинг рационал, иқтисодий самарадор ва экологик тоза, юқори рентабелли технологияларини яратиш катта аҳамиятга эга.

Ҳозирги вақтда жаҳоннинг турли мамлакатлари тадқиқот марказларида ўсимлик хом ашёларининг кимёвий таркиблари дитерпеноид алкалоидлар сақлашига кўра тадқиқ этилган, уларнинг фармакологик ва токсикологик хоссалари аниқланган, уларни саноат усулида ишлаб чиқариш соҳасида технологик тадқиқотлар амалга оширилган. Табиий моддалар субстанцияларини ишлаб чиқаришга ихтисослашган кимё-фармацевтик компаниялар томонидан алкалоид сақловчи ўсимлик хом ашёсини физиологик фаол бирикмалар, шу жумладан дитерпеноид алкалоидларни олиш мақсадида қайта ишлаш технологияларини амалиётга жорий этилган бўлиб, улар асосида турли мақсадлардаги дори воситалари яратилган.

Республикамизда доривор ўсимликлар захираларини аниқлаш, уларнинг кимёвий таркибини тадқиқ этиш, табиий бирикмалар устида фармакологик ва токсикологик изланишлар ва доривор ўсимликларни қайта ишлаш технологияларни ишлаб чиқиш соҳасида кенг қамровли илмий-тадқиқот ишлари амалга оширилган. Натижада алкалоидлар асосида «Аллапинин», «Галантамин гидробромиди», «Цитизин» ва бошқа дори воситаларини яратишга эришилган. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4-йўналишида «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларни арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш» юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган<sup>1</sup>. Ушбу ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифалардан келиб чиқиб, дитерпеноидли алкалоидлар асосида янги дори воситалари ва уларни саноатда ишлаб чиқариш технологияларини яратиш муҳим вазифалардан ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» тўғрисидаги, 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сон «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» тўғрисидаги Фармони

Фармони, 2018 йил 12 июлдаги ПҚ-3847-сон «Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг С.Ю.Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти фаолиятини такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши асосий устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Дитерпеноидли алкалоидларни манбаларидан ажратиб олиш ва тузилишини аниқлаш устидаги тадқиқотлар ҳамда ушбу синфга мансуб алкалоидларни фармакологик ва токсикологик ўрганишлар жаҳонда S.Pelletier, G.Waller, O.Achmatovich, A.Rahman F.Wang, L.Marion, Q.Chen, C.Lin, K.Kou, A.Ulubelen томонидан амалга оширилган. Сўнги йилларда дитерпеноидли алкалоидлар учун янги йўналишлар, шу жумладан цитотоксик ва саратонга қарши фаолликларини ўрганиш соҳасида салмоқли ютуқларга эришилган.

Ўзбекистонда алкалоидларни ўрганиш бўйича тадқиқотлар XX асрнинг 50-йилларида академик С.Ю.Юнусов, унинг ҳамкасблари ва шогирдлари: О.С.Содиқов, С.И.Искандаров, Г.П.Сидякин, П.Х.Юлдашев, М.С.Юнусов ва бошқалар томонидан бошланган. Улар томонидан юзлаб алкалоид сақловчи ўсимликларнинг кимёвий таркиблари ўрганилган. *Aconitum* туркумига оид ўсимликларнинг дитерпеноид алкалоидларини чуқур тадқиқ қилиш, жумладан уларнинг тузилишини аниқлаш, биосинтези, метаболизи ва модификацияларини Б.Т.Салимов, М.Н.Султонходжаев, С.К.Усмановлар томонидан амалга оширилган. Дитерпеноидли алкалоидларнинг фармакологик ва токсикологик хоссалари Ф.С.Садриддинов ва Ф.Н.Джахангировлар томонидан аниқлаган. Айрим дитерпеноидли алкалоидлар субстанцияларини ишлаб чиқариш технологиялари Т.Т.Шакиров, Х.Н.Арипов, Ш.Ш.Сагдуллаев, А.З.Садиқов томонидан ишлаб чиқилган.

Ўсимлик моддалари кимёси институти Фармакология ва токсикология бўлими олимлари томонидан қатор дитерпеноидли алкалоидларнинг фармакологик ва токсикологик хоссаларини ўрганишда аниқландики, лаппаконитин (аллапинин)нинг асосий метаболити – N-дезацетиллаппаконитин (антиаритмин) турли хайвонларларда барий хлорид, юрак бўлмаларига электр таъсири ва тожсимон артерияни боғлаш орқали чақирилган юрак маромини бузилишида аритмияга ва фибрилляцияга қарши юқори таъсир намоён қилади. Аллапининдан фарқли ўлароқ, антиаритминнинг захарлилиги пастроқ, кенгроқ терапевтик таъсирга эга, аритмияга қарши самарасининг тезкорлигига кўра аллапининдан устун келади. Шунингдек, дигидроатизин гидрохлоридини тахиаритмиянинг қоринча ва бўлмача шаклларида аритмияга қарши фаоллиги аниқланган. Миокардга электрофизиологик таъсир механизмига кўра дигидроатизин гидрохлориди ўзида I ва IV синф антиаритмикларининг хоссаларини намоён қилади. Унинг хинидин, новокаинамид, лидокаин,

аймалин, аллапинин ва верапамил каби аритмияга қарши замонавий дори воситаларидан устунлиги аниқланган.

А.З.Садиқов ва ҳаммуаллифлар томонидан аллапинин субстанциясини саноат ишлаб чиқариш чикиндисидан янги антиаритмин дори воситасини ажратиб олиш технологияси ишлаб чиқилган. Бироқ, N-дезацетиллапаконитин гидробромидини аллапинин ишлаб чиқариш жараёнидаги миқдорий ўзгариш динамикаси, ишлаб чиқариш жараёнларини босқичма-босқич назорат қилиш, технологик жараёнларни оптималлаштириш ва антиаритмин дори воситасини стандартлаш ишлари бажарилмаган.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган институтнинг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг № ФА-А12-Т121 «Аритмияга қарши таъсирга эга бўлган 1-О-бензоилнапеллин гидрохлориди ва дигидроатизин гидрохлориди фитопрепаратларини ишлаб чиқиш ва яратиш» (2009-2011); № И6-ФА-0-11621 «Янги импорт ўрнини босувчи антиаритмик таъсирга эга бўлган аксаритмин ва антиаритмин дори воситаларини тиббиёт амалиётига татбиқ этиш» (2013–2014) ҳамда № И-ФА-2017-6-5 «ЎЗР ФА ЎМКИ ТИЧКда дигидроатизин гидрохлориди субстанциясини ишлаб чиқариш тизимини яратиш, дори воситасига тегишли хужжатлар жамланмасини тузиш, клиник синовларни ўтказиш» (2017-2018) мавзуларидаги амалий ва инновация лойиҳалари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади:** антиаритмин ва дигидроатизин гидрохлориди дори воситалари субстанцияларини ишлаб чиқариш технологияларини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

аллапинин дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш жараёнида антиаритмин дори воситаси субстанцияси унуми ва сифатига таъсир қилувчи асосий омилларини аниқлаш;

*Aconitum zeravschanicum* ўсимлиги ер устки қисмидан дигидроатизин гидрохлориди субстанциясини ишлаб чиқаришнинг технологик жараёнларини босқичлар бўйича тадқиқ этиш;

ушбу дори воситалари субстанцияларини ишлаб чиқаришнинг босқичма-босқич назорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш;

вақтинчалик фармакопёя мақолалари ва тажриба-саноат регламентлари лойиҳаларини тузиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида техник аллапининни қайта кристаллашдан сўнг олинган метанолли қолдиқ – алкалоидлар аралашмаси эритмаси ва *Aconitum zeravschanicum* ўсимлигининг ер устки қисми танланган.

**Тадқиқотнинг предмети** тадқиқот объектларидан олинадиган дитеперноидли алкалоидларни ажратиб олишнинг технологик жараёнларини тадқиқ этиш ва оптималлаштириш ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Ушбу тадқиқотни бажаришда кимёвий, технологик (экстракция, декантация, суюқлик-суюқлик тизимида тозалаш, чўктириш, кристаллаш, қайта кристаллаш), физик-кимёвий, аналитик (юпка қатламли хроматография, спектрофотометрия, титрлаш) ва математик

(тажрибаларни режалаштириш, тажриба натижаларининг статистик таҳлили) усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

аллапинин саноатининг иккиламчи маҳсулотлар утилизацияси масаласини ҳал этиш орқали антиаритмин дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқаришнинг технологик жараёнларини оптималлаштириш усули ишлаб чиқилган;

*Aconitum zeravschanicum* ўсимлиги ер устки қисмидан дигидроатизин гидрохлориди субстанциясини ишлаб чиқаришнинг технологияси яратилган;

антиаритмин ва дигидроатизин гидрохлориди дори воситалари субстанцияларининг сифат ва миқдорий таҳлил усуллари ишлаб чиқилган ва якуний маҳсулотлар стандартланган;

антиаритмин ва дигидроатизин гидрохлориди субстанцияларини ишлаб чиқаришни босқичма-босқич назорат қилиш усулари ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ишлаб чиқилган технологик схемалар асосида Ўсимлик моддалари кимёси институти Тажриба ишлаб чиқариш корхонасида антиаритмин ва дигидроатизин гидрохлориди субстанцияларини олишнинг саноат курилмалари тизими яратилган ва ушбу тизимларда технология апробациядан ўтказилган;

фармакопея мақолаларини тузиш, тайёр дори шакллари ишлаб чиқиш, фармако-токсикологик ҳамда клиник синовларни таъминлаш учун антиаритмин ва дигидроатизин гидрохлориди дори воситалари субстанциялари ишлаб чиқарилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишлаб чиқилган технологияларни амалиётга жойи қилишда апробациядан ўтказилганлиги ва 5 сериядаги турғун намуналарнинг ишлаб чиқарилганлиги билан тасдиқланади. Шунингдек, натижаларнинг ишончлилиги Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тўртта вақтинчалик фармакопея мақолаларининг тасдиқланиши ҳамда ишлаб чиқиладиган дори воситалари субстанцияларига рўйхатдан ўтказиш гувоҳномаларининг берилганлиги билан ҳам тасдиқланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти математик усуллар билан оптималлаштирилган жараёнлар ва ишлаб чиқилган технологик жараёнларни босқичма-босқич назорат қилиш усуллари якуний маҳсулот унумининг ортиши ва йўқотишларнинг камайишига олиб келиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, аритмияга қарши таъсирга эга бўлган янги антиаритмин ва дигидроатизин гидрохлорид дори воситалари ишлаб чиқилган ва тиббиёт амалиётига тавсия қилинган. Аллапинин субстанциясини ишлаб чиқаришнинг иккиламчи маҳсулотларидан антиаритмин субстанциясини олишда фойдаланиш ҳамда Ўзбекистон ҳудудида ўсувчи *Aconitum zeravschanicum* ўсимлигидан дигидроатизин гидрохлорид субстанциясини ишлаб чиқариш, Республикамизда дори воситаларини маҳаллийлаштириш дастурларини бажаришда муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Антиаритмин ва дигидроатизин гидрохлориди субстанциялари технологияларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

антиаретмик таъсирга эга бўлган N-дезацетиллапаконитин гидробромидни олиш усулига Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (№ IAP 04858, 2014 й.). Натижада «Аллапинин» субстанциясини ишлаб чиқаришнинг иккиламчи маҳсулоти «Антиаритмин» субстанциясини олишда манба сифатида фойдаланиш имконини берган;

«Антиаритмин» дори воситаси субстанцияси Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш бош бошқармаси» томонидан рўйхатга олинган (№DV/M/01559/06/17). Натижада юрак аритмияси хуружларини тез бартараф этувчи аритмияга қарши янги дори воситасини ишлаб чиқиш имконини берган;

«Дигидроатизин гидрохлорид» дори воситаси субстанцияси Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш бош бошқармаси» томонидан рўйхатга олинган (№DV/M/01563/06/17). Натижада бир вақтнинг ўзида I ва IV синфлар хоссаларини намоён этувчи аритмияга қарши янги дори воситасини ишлаб чиқиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 9 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 23 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 6 та илмий мақола эълон қилинган, 1 та ихтиро патенти олинган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 106 бетни ташкил этган.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

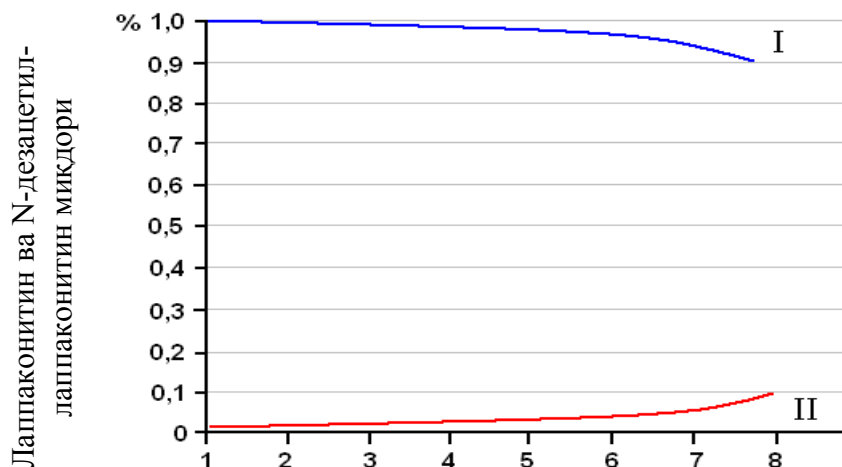
**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертация ишининг «**Дитерпеноидли алкалоидларнинг табиий манбаалари, физиологик фаолликлари ва технологиялари**» номли биринчи бобида диссертация мавзуси бўйича илмий изланишларнинг шарҳи

келтирилган бўлиб, у *Aconitum* туркуми ўсимликлари, уларнинг алкалоид таркиби ва дитерпеноидли алкалоидларнинг биологик фаолликлари тўғрисида умумий маълумотларни ўз ичига олади. Шунингдек, дитерпеноидли алкалоидлар асосидаги аритмияга қарши дори воситалари тўғрисида маълумотлар ҳам келтирилган. Дитерпеноидли алкалоидларни олиш мақсадида ўсимлик хом ашёсини қайта ишлаш технологияларидан мисоллар келтирилган.

Диссертациянинг «Аллапинин дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқаришнинг иккиламчи маҳсулотларидан антиаритмин дори воситаси субстанциясини олишнинг саноат технологияси» иккинчи боби аллапинин субстанцияси саноатининг иккиламчи маҳсулотларидан антиаритмин дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқаришнинг технологик жараёнларини ўрганишга бағишланган. Шунингдек, ишлаб чиқаришнинг босқичма-босқич, якуний маҳсулот сифати назоратлари ҳам ушбу бобда келтирилган. Жумладан, антиаритмин дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш технологиясини яратиш учун N-дезацетилапаконитин алкалоидининг тўпланиш босқичини аниқлаш мақсадида аллапинин дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқаришнинг технологик жараёнлари ўрганилган.

Ўсимлик хом ашёси ҳамда ишлаб чиқаришнинг технологик босқичларида олинадиган оралиқ маҳсулотларда лапаконитин ва N-дезацетилапаконитиннинг миқдорини ўрганиш шуни кўрсатдики, якуний маҳсулотни олишгача бўлган даврда лапаконитин миқдори камайиб, N-дезацетилапаконитин миқдори кўпайиб боради (1-расм).



**1-расм. Лапаконитин ва N-дезацетилапаконитин миқдорининг ўзгариши (I – лапаконитин, II – N-дезацетилапаконитин)**

Бу ерда

1. Ўсимлик хом ашёси – шимол парписи ўсимлиги илдизи ва илдизпояси
2. Экстрактни буғлатишдан кейин олинган сувли қолдиқ
3. Хлороформли экстракт № 1
4. Алкалоидларнинг сульфат кислотали экстракти
5. Хлороформли экстракт № 2
6. Қуритилган алкалоидлар йиғиндиси



Графикдан кўринадики, вақтинчалик фармакопея мақоласи талабларига жавоб берувчи N-дезацетиллапаконитин гидробромиди юқори унуми иккиламчи маҳсулот сувли эритмасининг муҳити рН 6,0-6,5 бўлганида олинган.

*Техник антиаритминни тозалаш ва антиаритмин – фабрика олиш.* Техник антиаритминни ранг берувчи ва ёт кўшимчалардан тозалаш учун фаоллантирилган кўмир («А» маркали, нейтрал) билан тозалаш усули таклиф этилди. Техник маҳсулотни тозалашнинг оптимал шароитларини аниқлаш, ҳамда тозалаш жараёнига турли омилларни таъсирини ўрганиш учун тажрибаларни математик режалаштиришнинг 3×3 лотин квадратлари ёрдамида оптималлаштириш тажрибалари ўтказилди. Жараёнга таъсир этувчи эритувчи – этил спирти : техник маҳсулот нисбати, техник маҳсулот : фаоллантирилган кўмир нисбати, ҳамда қайнатиш вақти каби омиллар таъсири ўрганилди.

Жараён оптималлаштирилгандан сўнг қуйидаги оптимал шароитлар танланди: этил спирти : техник маҳсулот нисбати 1:10, техник маҳсулот : фаоллантирилган кўмир нисбати 20:1, қайнатиш вақти – 10 дақиқадан кам эмас.

Ранг берувчи ва алкалоид бўлмаган ёт моддалардан тозаланган техник маҳсулотнинг спиртли эритмаси қуюлтирилиб, қуритилади. Олинган техник маҳсулот N-дезацетиллапаконитин гидробромидидан ташқари дитерпеноидли алкалоидларни бошқа метаболитларини ҳамда қисман лапаконитин, ранаконитин, ацетилсепаконитин, сепаконитин каби алкалоидларнинг гидробромид тузларини сақлайди. Техник маҳсулотни юқорида кўрсатилган кўшимчалардан тозалаш мақсадида, уни этанол, хлороформ, метанол, ацетон каби эритувчиларда эриши ўрганилди. Аниқландики, маҳсулот этанол ва хлороформда яхши, метанолда кам ва ацетонда жуда кам эрийди.

Техник маҳсулотни қайта кристаллаш учун ацетон таклиф этилган бўлиб – унда техник N-дезацетиллапаконитин гидробромиди жуда кам эриши, йўлдош алкалоидлар эса нисбатан яхши эриб, чўкмага тушмаслиги аниқланди.

Маҳсулотни қайта кристаллашдан сўнг меъёрий хужжат – ВФМ 42 Уз-3258-2017 вақтинчалик фармакопея мақоласи талабларига жавоб берадиган юқори тозаликдаги субстанция олинди.

Шундай қилиб, иккиламчи маҳсулотдан антиаритмин дори воситасини саноат ишлаб чиқаришининг барча технологик жараёнлари қайтадан кўриб чиқилиши натижасида, хом ашёда сақланишига нисбатан 95% ва тозалиги 97,5% дан кам бўлмаган антиаритмин дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқаришга эришилди.

Ўтказилган тадқиқотлар асосида, антиаритмин субстанциясини ишлаб чиқаришнинг принципиал технологик схемаси ишлаб чиқилди ва Ўсимлик моддалари кимёси институти Тажриба ишлаб чиқариш корхонасида аллапинин субстанциясини ишлаб чиқаришда ҳосил бўлган иккиламчи маҳсулотдан антиаритмин субстанциясини ишлаб чиқариш тизими яратилди. Антиаритмин дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш технологияси қайта кўриб чиқилди ва дори воситасининг биринчи турғун намуналари олинди.

Антиаритмин субстанциясини ишлаб чиқаришнинг принципиал технологик схемаси 3-расмда кўрсатилган.



*Антиаритмин субстанциясини ишлаб чиқаришнинг принципиал технологик схемаси баёни.* Таркибида 50% миқдорида N-дезацетиллапаконитин гидробромиди сақлаган аллапинин субстанцияси ишлаб чиқаришдан ҳосил бўлган қуритилган иккиламчи маҳсулот тегирмонда майдаланади. Тарозида тортилган 1 кг хом ашё аралаштиргич (2)га жойланади. Ўлчов идиш (1)дан аралаштиргич (2)га 30 л дистилланган сув қуйилади. Иккиламчи маҳсулот тўлиқ эриганидан сўнг бромид кислотаси эритмаси ёрдамида муҳитнинг рН кўрсаткичи 6,0-6,5 га келтирилади. Тайёрланган эритмага экстрагент сифатида 10 л миқдорида ҳажмдаги хлороформ қуйилади. 10 дақиқа давомида аралаштирилиб, гетерофазали системани ажратиш учун тиндирилади. Хлороформли қисм ўлчов идиши (3)га йиғилади. Сўнгра яна 2 марта N-дезацетиллапаконитин гидробромиди хлороформга ўтказиб олинади.

30 л ҳажмдаги бирлаштирилган хлороформли экстракт вакуум-циркуляцион буғлатиш аппарати (4)га ўтказилади. Буғлатиш жараёни 50-60°C ҳароратда ва -0,9-0,5 кгс/см<sup>3</sup> вакуум остида олиб борилади. Буғлатишдан сўнг олинган 5 л ҳажмдаги қуюқ хлороформли экстракт вакуум-роторли буғлаткичга ўтказилиб, органик эритувчи – хлороформ тўлиқ чиқариб юборилади. Бунда 650 г миқдордаги қуруқ қолдиқ олинди, уни аралаштиргич (6)га жойланади ва 6,5 л миқдорида этил спирти қуйилади. 5 дақиқа давомида аралаштирилгач, N-дезацетиллапаконитин гидробромидининг спиртли эритмаси олинади. Спиртли эритма қайтарма совуткич ўрнатилган қолба (7а)га қуйилиб, 10 л ҳажмдаги сув ҳаммоми (7б)га жойланади, эритмага 35 г фаоллантирилган кўмир қўшилади. Эритма қиздирилиб, 10 дақиқа давомида қайнатилади. Шундан сўнг эритма нутч-фильтр (8)да филтрланади. Филтрат вакуум-циркуляцион буғлатиш аппарати (9)да 2 л ҳажмда қолгунича буғлатилади, сўнгра қуюлтирилган филтрат тўлиқ қуритиш учун роторли буғлаткич (10)га ўтказилади. 630 г техник антиаритмин олинади.

Техник маҳсулот аралаштиргич (11)га жойланади, 6,3 л ацетон қуйилади ва 5 дақиқа давомида қайнатилади. Олинган эритма совутиш қатламига эга бўлган кристаллизатор (К)га қуйилади, совутилади. Антиаритмин субстанцияси чўкмага тушади. Чўкма нутч-фильтр (12)да филтрланади, олинган майда кристалли модда қуритиш шкафида 60-70°C ҳароратда қуритилади.

Яқунда жами 475 г миқдорида (қуруқ хом ашё массасига нисбатан 47,5%) антиаритмин – фабрикат олинади (N-дезацетиллапаконитин гидробромиди миқдори 97,5% дан кам эмас). N-дезацетиллапаконитин гидробромидининг чиқиш унуми хом ашёда сақланишига нисбатан 95% ни ташкил этади.

*Яқуний маҳсулотни стандартлаш ва унинг сифат назорати.* Антиритмин субстанцияси чинлигини аниқлашнинг учта усули: спектрофотометрия (330±2 нм), алкалоидлар ҳамда бромидларга хос реакциялар киритилган. Органик эритувчиларнинг қолдиқ миқдорлари газ-суюқлик хроматографияси билан аниқланади. Субстанциядаги антиаритмин миқдорини аниқлаш спектрофотометрия усули билан олиб борилади. Эрувчанлик, эритма тиниқлиги ҳамда ранги, рН, сульфат кули, оғир металллар, микробиологик тозаллиги, захарлилиги ва пирогенлиги каби кўрсаткичларида умумий қабул қилинган меъёрларга (Давлат Фармакопеяси) амал қилинади.

Антиаритмин дори воситаси субстанциясини стандартлаш учун ўтказилган тадқиқотлар натижасида антиаритмин субстанцияси ва стандарт намунасига тегишли меъёрий-техник ҳужжатлар жамланмаси ишлаб чиқилган. Натижада Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази томонидан антиаритмин субстанциясига – ВФС 42 Уз-3258-2017 ва антиаритмин стандарт намунасига – ВФС 42 Уз-3257-2017 вақтинчалик фармакопея мақолалари тасдиқланган.

Диссертациянинг «*Aconitum zeravschanicum* ер устки қисмидан дигидроатизин гидрохлориди дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш технологияси» учинчи боби *Aconitum zeravschanicum* ўсимлиги ер устки қисмидан дигидроатизин гидрохлориди дори воситаси субстанцияси технологиясини ишлаб чиқишнинг натижалари баён этилган. Шунингдек, дигидроатизин гидрохлориди дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқаришнинг технологик жараёнларини ўрганиш ҳамда ишлаб чиқаришнинг босқичма-босқич назорати натижалари баён этилган.

Ишлаб чиқаришнинг қуйидаги технологик жараёнлари ўрганилди:

- 1) ўсимлик хом ашёсини экстракция қилиш;
- 2) экстрактни сувли қолдиқгача қуюлтириш;
- 3) алкалоидлар суммасини олиш;
- 4) алкалоидлар суммасидан атизин-хлорид олиш;
- 5) техник дигидроатизин гидрохлоридини олиш;
- 6) дигидроатизин гидрохлориди – фабрикат олиш.

Майдаланган хом ашёни 80%-ли этил спиртида экстракция қилинди. Ўсимлик хом ашёсини сув-спиртли экстракция қилиш жараёнини ишлаб чиқиш хом ашёдан алкалоидлар йиғиндисини 95%-ини ажратиб олиш имконини берди.

*Экстрактдан алкалоидлар йиғиндисини ажратиб олиш.* Экстрактдан алкалоидлар йиғиндисини ажратиб олиш учун экстракт сувли қолдиқгача қуюлтирилди, совутилди, юзага қалқиб чиққан смоласимон моддалар ажратилди ва алкалоидлар органик эритувчи билан экстракция қилинди. Ажратиш шароитлари – ишқорловчи восита, экстрагент танланди. Оптимал ишқорловчи восита сифатида кальцинацияланган соданинг тўйинган эритмаси, эритувчи этиб – хлороформ танланди. Тажрибалар натижаларига кўра экстракция жараёни шароитлари – экстрактни кальцинацияланган соданинг тўйинган эритмаси билан рН 10-12 гача ишқорлаш, экстрактни хлороформга 3:1 нисбати ўрнатилди. Ушбу шароитда экстрактнинг сувли қолдиғини хлороформ ёрдамида тўрт карра экстракция қилинганида маҳсулот юқори унум билан олинади. Экстрактни кейинги тозалаш алкалоидларни сульфат тузини олиш йўли билан амалга оширилди. Бунинг учун 5%-ли сульфат кислота эритмасидан фойдаланилди. Хлороформли қисмдан алкалоидларни сульфат кислотаси эритмаси билан 10:1 нисбатда беш карра ажратилганда алкалоидлар батамом сульфат кислотаси эритмасига ўтади. Алкалоидларнинг сульфат кислотали эритмасини хлороформ билан икки марта ювилиб, сўнгра алкалоидларни рН 10-12 да хлороформ билан экстракция қилиниб алкалоидларнинг тозаланган йиғиндисини олинди.

*Изоатизин-хлорид ва дигидроатизин олиш.* Олинган алкалоидлар йиғиндиси катта миқдорларда турлича алкалоидлар сақлайди, жумладан атизин, атизин-хлорид, изоатизин, гетератизин, зерафшанизин, тангутизин ва бошқалар. Атизин қатори алкалоидларни олиш шароитлари ва изоатизин-хлоридни олишнинг оптимал шароитлари аниқланди. Ишқорий муҳитда (КОН) метанолда қайнатилиб ва кейинги босқичларда тозаланиб изоатизин-хлорид олиш шароитлари ишлаб чиқилди. Дигидроатизин олиш учун изоатизин-хлоридни натрий боргидриди билан қайтариш шароитлари ўрганилди. Дигидроатизин гидрохлоридни олишнинг схемаси кимё фанлари доктори Б.Т.Салимов билан ҳаммуалифликда ишлаб чиқилган.

Қайтариш реакциясини оптимал шароитларини аниқлаш учун жараён тажрибани математик режалаштиришнинг Бокс-Уильсон усули билан оптималлаштирилди. Априор маълумотлар асосида (ушбу ҳолатда бир омилли тажрибалар натижаларига кўра) қайтариш реакциясига таъсир этувчи барча омиллар танланди, шунингдек улар учун асосий поғоналар ва поғоналаш оралиқлари аниқланди. Омиллар:  $X_1$  – изоатизин-хлорид : 80%-ли метил спирти нисбати;  $X_2$  –натрий боргидриди : 80%-ли метил спирти нисбати;  $X_3$  – реакция давомийлиги, дақиқа;  $X_4$  – жараён ҳарорати, °С.

Саккизта тажрибанинг барчасини тузилган матрица асосида, матрицага мос равишда «+» ва «-» ишоралари билан кодлаб (поғоналашнинг мос равишда юқори ва қуйи поғоналари), танланган ҳар бир омил учун ўтказилди. Масалан, 1-сонли тажриба қуйидагича ўтказилди: эритманинг 5%-ли концентрацияси, эритма миқдorigа нисбатан 1% натрий боргидриди, 10°С ҳароратда, 50 дақиқа давомида; 8-сонли тажриба: эритманинг 10%-ли концентрацияси, эритма миқдorigа нисбатан 2% натрий боргидриди, 30°С ҳарорат, 70 дақиқа давомида.

Тажриба натижалари регрессия тенгламаси кўринишида тақдим этилди:

$$Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4;$$

бунда  $b_0, b_1, b_2, b_3, b_4$  – тўлиқсиз квадрат тенгламанинг регрессия коэффицентлари.

Ҳисобланган « $b$ » қийматлари – тенгламага коэффицентларни қўйиш орқали, биринчи тартибли регрессиянинг қуйидагича тенгламаси олинди:

$$Y = 58,93 + 5,91 X_1 + 4,11 X_2 + 8,09 X_3 + 5,23 X_4$$

Олинган моделнинг адекватлигини аниқлаш мақсадида, олинган маълумотлар статистик таҳлил қилинди.

Ҳисоблашларга кўра,  $\Delta b_i = t S_{b_i}$  ишонч оралиғи аниқланди, бунда  $t$  – озод даража сонига Стюдент критериясининг жадвалий қиймати бўлиб,  $u$  билан танланган қийматдорлик поғонасидаги  $S_y^2$  аниқланди. Аниқлаш натижасига кўра, қайтарилиш реакциясига таъсир этувчи омилларнинг барчаси қийматдор эканлиги кўрсатилди.

Шундай қилиб, изоатизин-хлориднинг 7,5% ли метанолли эритмасига 1,5% натрий боргидриди, хона ҳароратида, 70 дақиқа давом этган қайтарилиш реакциясида дигидроатизин олиниши юқори унум билан боради.

*Техник дигидроатизин гидрохлорид олиш.* Дигидроатизин гидрохлориди олиш жараёни ўрганилди. Дигидроатизин 1:10 нисбатда спиртда эритилди.

Сўнгра хлорид кислотанинг турли концентрацияларга эга бўлган спиртли эритмалари тайёрланди. Шунингдек хлорид кислотанинг спирттаги тўйинган эритмаси ҳам тайёрланди. Тайёрланган дигидроатизиннинг спиртли эритмалари кислоталарнинг турли эритмалари билан кислотали муҳит ҳосил қилинди. Хона ҳароратида 2 соатга қолдирилди. Ўрганилган кислотали муҳит ҳосил қилувчи воситалар орасида энг самаралиси хлорид кислотанинг спирттаги тўйинган эритмаси бўлиб чиқди.

*Тоза дигидроатизин гидрохлорид олиш.* Техник дигидроатизин гидрохлориди тозалаш учун техник маҳсулотни қайта кристаллаш жараёни ҳамда субстанцияни фаоллантирилган кўмир («А» маркали, нейтрал) иштирокида тозалаш жараёни қўлланилди. Аниқландики, дигидроатизин гидрохлориди : фаоллантирилган кўмир 30:1 нисбатида ўтказилган жараёнда юқори унум ва юқори тозаликдаги маҳсулот олинади.

Дигидроатизин гидрохлориднинг унуми қуруқ ўсимлик хом ашёси массасига нисбатан 0,36%, ёки ўсимлик хом ашёсида сақланишига нисбатан 72% ни ташкил этди.

Ишлаб чиқилган технология асосида Ўсимлик моддалари кимёси институти Тажриба ишлаб чиқариш корхонаси базасида *Aconitum zeravschanicum* ўсимлигининг ер устки қисмидан дигидроатизин гидрохлориди субстанциясини ишлаб чиқариш учун саноат қурилмаси яратилди.

*Aconitum zeravschanicum* ер устки қисмидан дигидроатизин гидрохлориди субстанциясини ишлаб чиқаришнинг принципиал технологик схемаси баёни. Ўтказилган тадқиқотлар асосида дигидроатизин гидрохлоридини ишлаб чиқаришнинг принципиал технологик схемаси ишлаб чиқилди (4-расм).

Ўсимлик хом ашёси (атизин миқдори қуруқ хом ашё массасига нисбатан 0,5%) – зарафшон парписи ўти ер устки қисми тарози (1)да тортиб олинади, тегирмон (2)да 10-15 мм ўлчамда майдаланади. Майдаланган ўсимлик хом ашёси экстрактор (3)га жойланади ва ўлчов идиши (4)дан 320 л 80%-ли этил спирти эритмаси қуйилади. 12 соат вақт ўтгач, 100 л ҳажмдаги экстракт тўкиб олинади. Экстракция 6 марта амалга оширилади. 600 л ҳажмдаги экстрактлар йиғич (5)да тўпланади. Бирлаштирилган спиртли экстрактлар вакуум-циркуляцияон буғлатиш аппарати (6)га ўтказилиб, дастлабки ҳажмига нисбатан 10% қолгунича буғлатилади, 60 л сувли қолдиқ – экстракт олинади. Экстракт аралаштиргич (7)га қуйилади ва 40 л хлороформ иштирокида, кальцинацияланган соданинг тўйинган эритмаси билан ишқорланади. Гетерофазали эритма 5 дақиқа давомида аралаштирилади, ажралиши учун маълум муддатга қолдирилади. Сувли қисм хлороформли қисмдан ажралгач, 1-хлороформли экстракт идиш (8)га қуйилади. 2- ва 3-ажратмалар 30 л хлороформ иштирокида олинади ва улар ҳам идиш (8)га йиғилади. Йиғилган хлороформли ажратмалар вакуум-циркуляцияон буғлатиш аппарати (9)га ўтказилиб, у ерда дастлабки ҳажмининг 50% миқдори қолгунича буғлатилади, 50 л миқдорида хлороформли экстракт олинади. Сўнгра колонка (10)га ўтказилиб, алкалоидлар 5%-ли сульфат кислота эритмаси билан экстракция қилиб олинади. Биринчи мартада 10 л миқдорида, кейингиларида эса 5 литрдан кислотали эритма сарфланади. Жараён хлороформли қисмда алкалоидлар



батамом тугагунча такрорланади. 30 л кислотали экстракт олинади. Кислотали экстрактлар бирлаштирилиб, аралаштиргич (11)га жойланади, 20 л хлороформ иштирокида кальцинацияланган соданинг тўйинган эритмаси ёрдамида ишқорланади. 5 дақиқа давомида яхшилаб аралаштирилади. Сувли қисм хлороформли қисмдан ажралгач, 20 л хлороформли экстракт олинади. 2- ва 3-экстрактлар 10 л хлороформ иштирокида амалга оширилади. Натижада 40 л хлороформли экстракт олинади. Хлороформли экстракт вакуум-циркуляцион буғлатгич аппаратида дастлабки ҳажмдан 25% қолгунича буғлатилади, 10 л қуюлтирилган қолдиқ олинади, сўнгра уни вакуум-ротацион буғлатгич (12) ёрдамида эритувчиси буғлатилиб, бутунлай қуритилади, 1030 г қурук алкалоидлар йиғиндиси олинади.

Қурук алкалоидлар йиғиндисини қайтарма совуткич билан жиҳозланган 10 л ҳажмли қолба (13)га солиниб, калий гидроксиднинг метанолдаги 10%-ли эритмасидан 6 л миқдорда қуйилади. Эритма 1 соат давомида қайнатилади, сўнгра хона ҳароратида 2 соатга қолдирилади. Сарик рангли чўкма (изоатизин) ҳосил бўлади. Қолбадаги эритма буғлатиб юбориш йўли билан қуритилади.

Қурук қолдиқ 3 л сувда эритилади ва ажратиш колонкаси (14)га ўтказилади, 3 марта 3 литрдан хлороформга ўтказиб олинади. 9 л ҳажмдаги хлороформли ажратма вакуум-ротацион буғлатгичда бутунлай қуритилади. Эритувчи батамом буғлатиб юборилгач, қурук қолдиқ ацетонда эритилади, хлорид кислотанинг спиртли эритмаси ёрдамида кислотали муҳит ҳосил қилинади, натижада изоатизин хлориди тузи кўринишида чўкмага тушади. Чўкма нутч-фильтр (16)да ажратилади, ацетон:спирт (4:1) аралашмасида ювилади. 289 г изоатизин-хлорид олинади.

Оралиқ маҳсулот – изоатизин-хлорид реакцион қолба (17)га жойланади, 4 л 80%-ли метил спиртида эритилади ва 1 соат мобайнида 150 г натрий боргидриди қисмлаб солиб борилади. Реакцион аралашма 1 соатга хона ҳароратида қолдирилади. Сўнгра уни мойсимон қолдиқгача қуюлтирилиб, 2 л дистилланган сувда эритилади ва ажратиш колонкаси (18)га ўтказилади, у ерда дигидроатизин 3 марта 2 литрдан хлороформга ўтказиб олинади. Хлороформли ажратмалар бирлаштирилади, вакуум-ротацион буғлатгич (19)да қурук қолдиқ қолгунча буғлатилади, асос ҳолатдаги дигидроатизин олинади. Дигидроатизин 320 мл спиртда эритилади, хлорид кислотанинг спиртдаги тўйинган эритмаси ёрдамида муҳит кўрсаткичи рН 3-4 гача етказилади. Эритма хона ҳароратида 2 соатга қолдирилади. Дигидроатизин гидрохлорид тузи кўринишида чўкмага тушади. Чўкма нутч-фильтр (20)да ажратилади, спирт билан нейтрал муҳитгача ювилади, 234,5 г миқдорда техник маҳсулот олинади.

Техник дигидроатизин гидрохлориди қайтарма совуткич билан жиҳозланиб сув ҳаммомига ўрнатилган 4 л ҳажмли қолба (21)га жойланади, 1800 мл спирт қуйилади ва фаоллантилган кўмир кўшиб, 10 дақиқа давомида қайнатилади, эритма нутч-фильтрда филтрланади. Филтрат кристаллизатор (22)га қуйилади,  $+5\pm 2^{\circ}\text{C}$  ҳароратда совутилади. Дигидроатизин гидрохлориди кристаллари чўкмага тушади. Чўкма нутч-фильтр (23)да ажратилади, 220 г якуний маҳсулот олинади. Ажратиб олинган дигидроатизин гидрохлориди қуритиш шкафи (24)да  $80^{\circ}\text{C}$  ҳароратда қуритилади.

Шундай қилиб, дигидроатизин гидрохлоридининг чиқиш унуми ўсимлик хом ашёси массасига нисбатан 0,36%-ни ёки хом ашёда сақланишига нисбатан 72% ни ташкил этади.

Дигидроатизин гидрохлориди субстанцияси ва хом ашёсини стандартлаш бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасига кўра Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази томонидан дигидроатизин гидрохлорид субстанциясига – ВФС 42 Уз-3256-2017 ва ўсимлик хом ашёси – зарафшон парписи ўсимлигига – ВФС 42 Уз-3255-2017 вақтинчалик фармакопоя мақолалари тасдиқланган.

## ХУЛОСАЛАР

1. *Aconitum septentrionale* ва *Aconitum leucostomum* ўсимликлари илдиз ва илдизпояларидан аллапинин дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқаришнинг иккиламчи маҳсулотларини чуқур ўрганиш натижасида аритмияга қарши юқори самарали ва юқори тозаликдаги (тозалик даражаси 97,5% дан кам бўлмаган) антиаритмин дори воситасини ишлаб чиқариш учун асосий манба – техник аллапининни қайта кристаллашнинг метанолли эритмасидан фойдаланиш тавсия этилди.

2. Аллапинин дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқаришдан ҳосил бўлган иккиламчи маҳсулотдан антиаритмин дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш жараёнларига таъсир этувчи омиллар аниқланиб, жараён математик усулда оптималлаштирилди, бу эса якуний маҳсулотни иккиламчи маҳсулотда сақланишига нисбатан 95% унум билан олиш имконини берди.

3. *Aconitum zeravschanicum* ўсимлиги ер устки қисмидан аритмияга қарши дигидроатизин гидрохлориди дори воситаси субстанциясини олишнинг технологик жараёнлари тадқиқ этилди ва унга кўра тажрибаларни математик усуллар билан режалаштиришни кўллаш орқали технологик жараёнларни олиб боришнинг мақбул шароитлари танланади.

4. Дигидроатизин гидрохлориди дори воситаси субстанциясини ўсимлик хом ашёсида сақланишига нисбатан 72% унум билан ва тозалик даражаси 96% дан кам бўлмаган якуний маҳсулот олиш имконини берувчи технология тавсия этилди.

5. Ўсимлик хом ашёси ва субстанцияни анализ қилиш ва стандартлаш ҳамда антиаритмин ва дигидроатизин гидрохлориди субстанцияларини ишлаб чиқаришни назорат қилишнинг титриметрик ва хроматоспектрофотометрик анализ усуллари тавсия этилди.

6. Антиаритмин ва дигидроатизин гидрохлориди дори воситалари субстанцияларини ишлаб чиқаришнинг тажриба-саноат реглемантлари тузилди ва бунинг асосида Ўсимлик моддалари кимёси институти Тажриба ишлаб чиқариш корхонасида ушбу дори воситалари субстанцияларини олишнинг ускуналар тизими йиғилиб, ишлаб чиқаришнинг технологик жараёнлари апробациядан ўтказилди ҳамда йиғилган тизимда ишлаб чиқарилган дори воситалари клиник синовлар учун етказиб берилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ БИООРГАНИЧЕСКОЙ  
ХИМИИ, НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА,  
ИНСТИТУТЕ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

---

**ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

**ВАЛИЕВ НЕЪМАТЖОН ВАЛИЖОН ЎҒЛИ**

**ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА СУБСТАНЦИЙ ПРЕПАРАТОВ  
АНТИАРИТМИНА И ДИГИДРОАТИЗИНА ГИДРОХЛОРИДА**

**02.00.10 – Биоорганическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ  
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)  
ПО ТЕХНИЧЕСКИМ НАУКАМ**

**Ташкент – 2018**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2017.4.PhD/Т495.**

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

Автореферат диссертации на трех языках (русском, узбекском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного Совета ([www.biochem.uz](http://www.biochem.uz)) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный руководитель:**

**Сагдуллаев Шамансур Шахсаидович**  
доктор технических наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Мавлянов Саидмухтор Максудович**  
доктор химических наук, профессор

**Исматов Дилмурат Нуруллаевич**  
доктор технических наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Ташкентский фармацевтический институт**

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 при Институте биоорганической химии, Национальном Университете Узбекистана, Институте химии растительных веществ (Адрес: 100125, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: (99871) 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биоорганической химии (регистрационный номер №\_\_\_\_\_). (Адрес: 100125, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: (99871) 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, , e-mail: [asrarov54@mail.ru](mailto:asrarov54@mail.ru)).

Автореферат диссертации разослан: «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года.  
(реестр протокола рассылки \_\_\_\_\_ от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года).

**Ш.И.Салихов**

Председатель Научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.б.н., академик

**М.И.Асраров**

Ученый секретарь Научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.б.н., профессор

**А.А.Ахунов**

Председатель Научного семинара при Научном совете  
по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** На сегодняшний день по всему миру ведутся широкомасштабные научно-исследовательские работы по получению физиологически активных веществ – лекарственных препаратов из возобновляемых природных растительных ресурсов. Причиной этого является превосходство природных физиологически активных соединений по безвредности их синтетических аналогов. Кроме этого, здравоохранение населения всего мира является вопросом глобального значения. Поэтому, создание рациональной, экономически выгодной и экологически чистой, с наиболее высокой рентабельностью технологий производства препаратов с высоким терапевтическим эффектом на основе природных соединений имеет большое значение.

В настоящее время в мировых исследовательских центрах различных стран изучены химические составы растительного сырья на содержание дитерпеноидных алкалоидов, определены их фармакологические и токсикологические свойства, проведены технологические исследования в области получения их в производстве. В химико-фармацевтических компаниях внедрены технологии по переработке алкалоидоносного растительного сырья с целью получения физиологически активных соединений производства субстанций природных веществ, в том числе дитерпеноидных алкалоидов, на их основе создано много лекарственных препаратов различного предназначения.

В нашей Республике проведены комплексные научно-исследовательские работы по определению ареалов запасов лекарственных растений, идентификацию их химического состава, фармакологическим и токсикологическим изысканиям природных соединений и разработке технологий переработки лекарственных растений. В результате на основе алкалоидов созданы препараты «Аллапинин», «Галантамина гидробромид», «Цитизин» и другие. В 4-м направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан поставлены задачи по «улучшению дальнейшего развития фармацевтической промышленности, обеспечению населения и медицинских учреждений дешевыми высококачественными препаратами»<sup>1</sup>. В соответствии с нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере для решения этих задач особое значение имеет создание новых лекарственных средств на основе дитерпеноидных алкалоидов, также их технологии получения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан за № УП-4947 от 7 февраля 2017 г. «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» и за № УП-5229 от 7 ноября 2017 года «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отрасли», в Постановлении Президента Республики

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 г. «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

Узбекистан за № ПП-3847 от 12 июля 2018 года «О мерах по совершенствованию деятельности Института химии растительных веществ имени С.Ю.Юнусова Академии наук Республики Узбекистан» а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Зарубженными учеными S.Pelletier, G.Waller, O.Achmatovich, A.Rahman F.Wang, L.Marion, Q.Chen, C.Lin, K.Kou, A.Ulubelen проведены исследования по выделению из источников и установлению структуры дитерпеноидных алкалоидов, также фармакологические и токсикологические исследования алкалоидов данного класса. В последние годы достигнуты заметные успехи в области изучения дитерпеноидных алкалоидов по их активности в новых направлениях, в частности цитотоксической и противоопухолевой.

В Узбекистане исследования по изучению алкалоидов были начаты в 50-х годах XX века под руководством академика С.Ю.Юнусова, его коллегами и учениками: А.С.Садыковым, С.И.Искандеровым, Г.П.Сидякином, П.Х.Юлдашевым, М.С.Юнусовым и другими. Ими были изучены сотни алкалоидоносных растений и изучены их химический состав. Глубокое изучение дитерпеноидных алкалоидов растений рода *Aconitum*, в частности исследования по установлению их химической структуры, биосинтез, метаболизмы и модификации проведены Б.Т.Салимовым, М.Н.Султонходжаевым, С.К.Усмановой. Фармакологические и токсикологические свойства дитерпеноидных алкалоидов установлены Ф.С.Садриддиновым и Ф.Н.Джахангировым. Технологии получения субстанций некоторых дитерпеноидных алкалоидов разработаны Т.Т.Шакировым, Х.Н.Ариповым, Ш.Ш.Сагдуллаевым, А.З.Садиковым.

При изучении фармакологических и токсикологических свойств ряда дитерпеноидных алкалоидов специалистами отдела фармакологии и токсикологии Института химии растительных веществ выявлено, что главный метаболит лаппаконитина (аллапинина) – N-дезацетиллаппаконитина (антиаритмин) обладает выраженным противоаритмическим и противофибрилляторным действием при нарушениях сердечного ритма, индуцированных у различных животных аконитином, хлоридом бария, электрическим раздражением камер сердца и окклюзией коронарной артерии. В отличие от аллапинина, антиаритмин менее токсичен, обладает большей терапевтической широтой, превосходит аллапинин по скорости развития противоаритмического эффекта. Также, выявлена противоаритмическая активность дигидроатизина гидрохлорида при экспериментальных наджелудочковых и желудочковых формах тахикардий. По механизму электрофизиологического действия на миокард дигидроатизина гидрохлорид сочетает в себе свойства антиаритмиков I и IV классов. Установлено преимущество препарата перед современными противоаритмическими

средствами как хинидин, новокаинамид, лидокаин, аймалин, аллапинин и верапамил.

А.З.Садиковым и соавторами разработана технология получения нового препарата антиаритмина из отхода производства субстанции аллапинина. Однако, исследования по изучению динамики количественного изменения N-дезацетиллаппаконитина гидробромида при производстве аллапинина, постадийный контроль производства, оптимизация технологии производства а также стандартизация препарата антиритмин не проводились.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ в рамках прикладных и инновационных проектов: № ФА-А12-Т121 «Разработка и создание фитопрепаратов 1-О-бензоилнапеллина гидрохлорида и дигидроатизина гидрохлорида, обладающих антиаритмическим действием» (2009-2011); № И6-ФА-0-11621 «Внедрение в медицинскую практику новых импортозамещающих антиаритмических препаратов аксаритмина и антиаритмина» (2013-2014); № И-ФА-2017-6-5 «Создание на базе ОП ИХРВ АН РУз линии по производству субстанции дигидроатизина гидрохлорида, подготовка пакета НТД на препарат, проведение его клинических испытаний» (2017-2018).

**Целью исследования** является разработка технологий производства субстанций препаратов антиаритмина и дигидроатизина гидрохлорида.

**Задачи исследования:**

определение основных факторов производства субстанции препарата аллапинина, влияющих на выход и качество субстанции препарата антиаритмин;

изучение процессов технологического цикла по стадиям производства субстанции дигидроатизина гидрохлорида из надземной части *Aconitum zeravschanicum*;

разработка методов постадийного контроля производства получаемых субстанций лекарственных препаратов;

составление проектов временных фармакопейных статей и опытно-промышленных регламентов.

**Объектом исследования** является метанольный маточник – раствор смеси алкалоидов, полученный после перекристаллизации технического аллапинина и надземная часть растения *Aconitum zeravschanicum*.

**Предметом исследования** являются изучение и оптимизация технологических процессов выделения дитерпеноидных алкалоидов из объектов исследований.

**Методы исследований.** При выполнении данной работы применялись химико-технологические (экстракция, декантация, жидкостно-жидкостная очистка, осаждение, кристаллизация и перекристаллизация), физико-химические, аналитические (тонкослойная хроматография, спектрофотометрия, титрование) и математические (планирование экспериментов, статистический анализ результатов опытов) методы.

**Научная новизна диссертационного исследования** заключается в следующем:

разработан метод оптимизации технологических процессов получения субстанции препарата антиаритмина из вторичных продуктов производства аллапинина с решением задач их утилизации;

создана технология производства субстанции дигидроатизина гидрохлорида из надземной части *Aconitum zeravschanicum*;

разработаны методы качественного и количественного анализа субстанций антиаритмина и дигидроатизина гидрохлорида, а также стандартизованы конечные продукты;

разработаны методы постадийного контроля производства субстанций антиаритмина и дигидроатизина гидрохлорида.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

на основе разработанных технологических схем на базе Опытного производства Института химии растительных веществ созданы промышленные линии установок для получения субстанций антиаритмина и дигидроатизина гидрохлорида и технологии апробированы на данных линиях;

произведены субстанции препаратов для составления проектов фармакопейных статей, разработки готовых лекарственных форм и обеспечения фармако-токсикологических и клинических испытаний.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается тем, что полученные результаты исследований апробированы при внедрении разработанных технологий и подтверждены выпуском 5 серий стабильных образцов. Также достоверность результатов подтверждается утверждением четырех временных фармакопейных статей Министерством здравоохранения Республики Узбекистан и получением регистрационных удостоверений на субстанции разрабатываемых препаратов.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследований определяется тем, что процессы, оптимизированные математическими методами, и разработанные методы постадийного контроля технологического цикла приведут к увеличению выхода конечного продукта и уменьшению потерь в производстве.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработаны и предложены в медицинскую практику новые препараты антиаритмин и дигидроатизина гидрохлорид – противоаритмического действия. Использование вторичных продуктов производства субстанции аллапинина при получении субстанции антиаритмина, а также получение субстанции дигидроатизина гидрохлорида из растения *Aconitum zeravschanicum*, произрастающего на территории Узбекистана, в определенной степени способствует выполнению программ по локализации лекарственных средств в Республике.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по разработке технологий субстанций антиаритмина и дигидроатизина гидрохлорида:

на способ получения N-дезацетиллаппаконитина гидробромида, обладающего антиаритмическим действием получен патент на изобретение Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан (№ IAP 04858, 2014 г.). Применение научных результатов дало возможность использовать вторичный продукт производства субстанции «Аллапинин» в качестве источника субстанции «Антиаритмин»;

субстанция препарата «Антиаритмин» зарегистрирован «Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (удостоверение DV/M/01559/06/17). Применение научных результатов дало возможность разработать новый противоаритмический препарат, быстро купирующий приступы аритмии;

субстанция препарата «Дигидроатизина гидрохлорид» зарегистрирован «Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (удостоверение DV/M/01563/06/17). Применение научных результатов дало возможность разработки нового противоаритмического препарата сочетающего в себе одновременно свойства I и IV классов.

**Апробация работы.** Результаты проведенных исследований доложены на 9 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях и симпозиумах.

**Опубликованность результатов.** По теме диссертации опубликовано всего 23 научных работ, из них 6 научных статей в республиканских журналах, рекомендованных ВАК РУз для публикации основных результатов диссертаций на соискание научной степени доктора философии (PhD), получен 1 патент на изобретение.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 106 стр.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

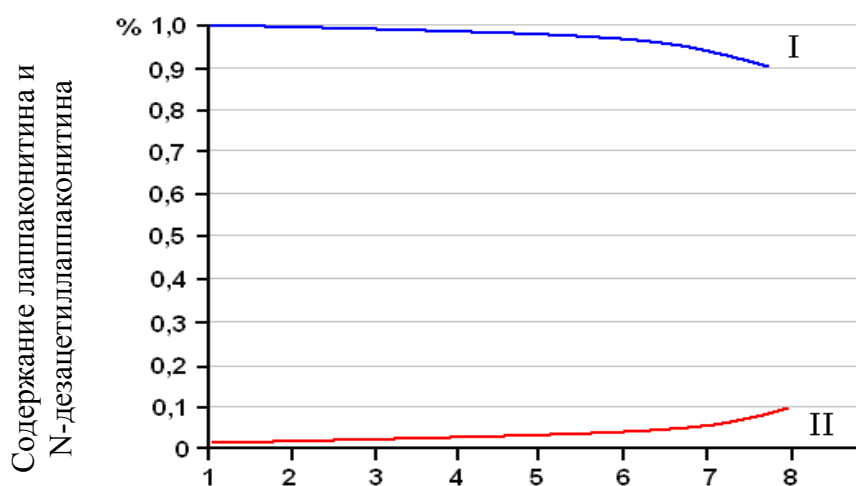
**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

**В первой главе** диссертационной работы «**Растительные источники, физиологические активности и технологии дитерпеноидных алкалоидов**» приведен обзор научных исследований по теме диссертации, включающий общие сведения о растениях рода *Aconitum*, их алкалоидном составе и биологической активности дитерпеноидных алкалоидов. Также приведены

сведения о препаратах противоаритмического действия на основе дитерпеноидных алкалоидов. Приведены примеры по технологии переработки лекарственного растительного сырья с целью производства дитерпеноидных алкалоидов.

**Вторая глава «Разработка промышленной технологии получения субстанции препарата антиаритмин из вторичных продуктов производства субстанции препарата аллапинин»** посвящена разработке технологии производства субстанции препарата антиаритмина, получаемая из вторичных продуктов производства аллапинина. Также, результаты постадийного контроля производства и контроль качества конечного продукта приведены в настоящей главе. В частности, для разработки технологии производства субстанции препарата антиаритмин нами изучены технологические процессы производства субстанции препарата аллапинин по стадиям с целью выявления стадию накопления алкалоида N-дезацетиллаппаконитин.

Изучение количественного содержания лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина в растительном сырье и полупродуктах, получаемых в технологических стадиях производства показало, что в процессах производства содержание лаппаконитина уменьшается, а содержание N-дезацетиллаппаконитин увеличивается (рис. 1).



**Рис. 1. Изменение содержания лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитин (I – лаппаконитин, II – N-дезацетиллаппаконитин)**

где

1. Растительное сырье – корневища с корнями борца северного
2. Водный кубовый остаток
3. Хлороформный экстракт №1
4. Сернокислый экстракт
5. Хлороформный экстракт №2
6. Высушенная сумма алкалоидов
7. Технический аллапинин
8. Аллапинин – фабрикат

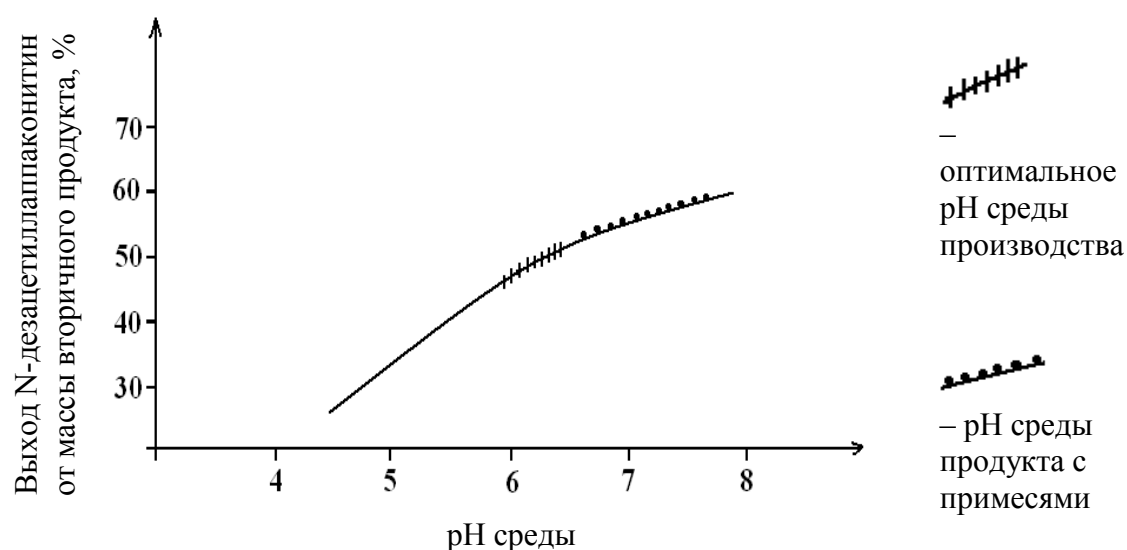
Результаты анализов показывают, что N-дезацетиллаптаконитин в основном накапливается в бромистоводородных солей, в основном на стадиях получения лаптаконитина гидробромида и на стадии его перекристаллизации.

*Получение технического антиаритмина.* Сырье для получения антиаритмина – высушенный вторичный продукт производства, после получения технического аллапинина и его перекристаллизации – представляет собой аморфный порошок коричневого цвета, которое помимо алкалоида N-дезацетиллаптаконитин содержит еще ряд других метаболитов дитерпеноидных алкалоидов (ранаконитина, сепаконитина, N-ацетилсепаконитина и другие).

Для получения субстанции антиаритмина из вторичных продуктов производства субстанции аллапинина разработана оригинальная технология получения препарата, который позволяет выделять препарат из вторичных продуктов в нативном виде, т.е. не разрушая имеющийся во вторичном продукте бромистоводородная соль N-дезацетиллаптаконитина. Изучены такие технологические процессы, как получение технического антиаритмина, стадия очистки технического продукта с применением активированного угля и стадия его перекристаллизации.

Экспериментальным путем найден селективный экстрагент – хлороформ для извлечения N-дезацетиллаптаконитина гидробромида из вторичного продукта. При этом, необходимо отметить, что при извлечении значение pH среды сильно влияет на качество конечного продукта. Экспериментами установлено, что из водного раствора вторичного продукта необходимо извлекать N-дезацетиллаптаконитина гидробромид при pH 6,0-6,5. При pH > 6,5 хлороформный экстракт загрязняется примесями метаболитов других алкалоидов, находящиеся во вторичном продукте, при pH < 6,0 трудно экстрагируется N-дезацетиллаптаконитина гидробромид.

Изменение качества целевого продукта в зависимости от pH среды, приведены в виде графика (рис. 2.).



**Рис. 2. Зависимость выхода N-дезацетиллаптаконитина гидробромида и его чистоты от pH среды**

Как видно из графика, наибольший выход N-дезацетиллаппаконитина гидробромида, удовлетворяющего требованиям Временной фармакопейной статьи, получено при кислотности раствора вторичного продукта рН 6,0-6,5.

*Очистка технического антиаритмина и получение антиаритмина – фабриката.* Для очистки технического антиаритмина от красящих и других примесей предложен способ очистки с активированным углем (марка «А», нейтральный). Для установления оптимальных условий очистки технического продукта, а также для выявления влияния различных факторов на процессы очистки провели оптимизацию процесса методом математического планирования эксперимента типа латинские квадраты 3×3. Изучено влияние факторов – соотношение этиловый спирт : технический продукт, соотношение технический продукт : активированный уголь, а также время кипячения.

После проведения оптимизации процесса установили условия: соотношение спирт : технический продукт 1:10, соотношение технический продукт : активированный уголь 20:1, время кипячения – не менее 10 минут.

Очищенный спиртовой раствор от красящих и других примесей неалкалоидного характера упаривают досуха. Сухой остаток кроме N-дезацетиллаппаконитина гидробромида содержит значительное количество других метаболитов дитерпеноидных алкалоидов, а также некоторое количество бромистоводородных солей таких алкалоидов, как лаппаконитин, ранаконитин, ацетилсепаконитин, сепаконитин. Для очистки технического продукта от примесей изучена его растворимость в таких растворителях, как этанол, хлороформ, метанол, ацетон. Установлено, что продукт хорошо растворяется в этаноле, хлороформе, умеренно в метаноле, очень мало в ацетоне.

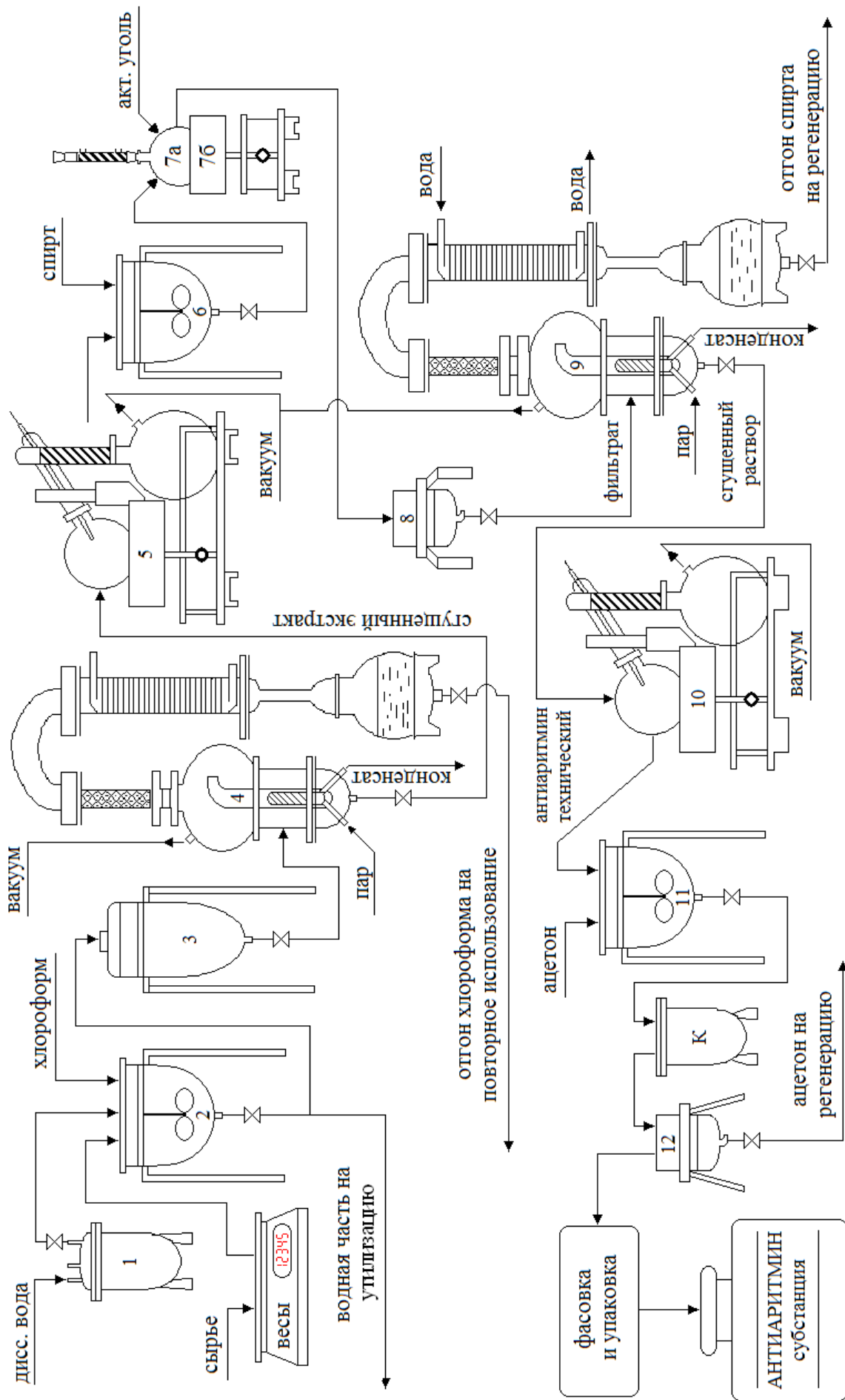
Для использования в качестве растворителя при перекристаллизации технического продукта, содержащий примесей метаболитов и алкалоидов нами предложен ацетон – в котором технический N-дезацетиллаппаконитин гидробромид очень мало растворяется, а сопутствующие алкалоиды остаются в маточном растворе, т.е. при сгущении и при охлаждении не выпадают в осадок.

После перекристаллизации получен продукт высокой чистоты, который отвечает требованиям нормативного документа – временной фармакопейной статьи ВФС 42 Уз-3258-2017.

Таким образом, нами полностью отработаны все технологические стадии промышленного производства субстанции препарата антиаритмин из вторичного продукта производства субстанции аллапинина с выходом 95% от содержания во вторичном продукте и с чистотой не менее 97,5%.

По результатам проведенных исследований нами разработана принципиальная технологическая схема производства субстанции антиаритмина из вторичного продукта производства субстанции аллапинина, на базе Опытного производства Института химии растительных веществ смонтирована линия по производству субстанции антиаритмина. Технология производства субстанции препарата антиаритмин отработана и получены первые стабильные образцы препарата.

Принципиальная технологическая схема получения субстанции антиаритмина приведена на рис.3.



**Рис. 3. Принципиальная технологическая схема производства субстанции антиаритмина**

1 – мерник, 2, 6, 11 – смесители, 3 – сборник, 4,9 – вакуум–циркуляционные выпарные аппараты, 5,10 – рогорные испарители, 7а – колба, 7б – баня водяная, 8, 12 – нутч – фильтры, К – кристаллизатор.

*Описание принципиальной технологической схемы получения субстанции антиаритмина.* Сырье – высушенный вторичный продукт, полученный после перекристаллизации технического аллапинина – с содержанием ~50% алкалоида N-дезацетиллапаконитина гидробромида, измельчают на мельнице. Взвешанное сырье (1 кг), помещают в смеситель (2). Из мерника (1) в смеситель (2) заливают 30 л дистиллированной воды. После полного растворения вторичного продукта, с помощью подачи раствора бромистоводородной кислоты устанавливают рН среды (рН 6,0-6,5). В приготовленный раствор в качестве экстрагента подают хлороформ в объеме 10 л. Смешивают в течение 10 мин, оставляют для разделения гетерофазной системы. Хлороформная часть собирают в мернике (3). Аналогично проводят еще 2 извлечения N-дезацетиллапаконитина гидробромида хлороформом.

Объединенный хлороформный экстракт в объеме 30 л подают в вакуум-циркуляционный выпарной аппарат (4). Процесс упаривания ведут при температуре 50-60°C и под вакуумом (-0,9-0,5 кгс/см<sup>3</sup>). Полученный при упарке сгущенный хлороформный экстракт в объеме 5 л подают в вакуум – ротационный испаритель (5), для полного удаления органического растворителя – хлороформа. Получают сухой остаток массой 650 г, который растворяют в смесителе (6) в 6,5 л этилового спирта. Для полного растворения перемешивают в течение 5 мин, получают спиртовой раствор технического антиаритмина. Спиртовой раствор технического продукта подают в колбу с обратным холодильником (7а), расположенную на водяной бане (7б) объемом 10 л, добавляют 32,5 г активированного угля (марки «А», нейтральный). Раствор кипятят в течение 10 мин. После того, отфильтровывают на нутч-фильтре (8). Фильтрат сгущают до объема 2 л в вакуум-циркуляционном выпарном аппарате (9), затем сгущенный фильтрат подают в роторный испаритель (10) для упаривания досуха. Получают 630 г технического антиаритмина.

Технический продукт направляют в смеситель (11), подают 6,3 л ацетона, кипятят в течении 5 мин. Полученный раствор заливают в кристаллизатор с охлаждающей рубашкой (К). Выпадает в осадок субстанция антиаритмина. Осадок отфильтровывают на нутч-фильтре (12), полученное мелкокристаллическое вещество – сушат в сушильном шкафу при t° 60-70°C.

В итоге получают 475 г (47,5% к воздушно-сухой массе сырья) антиаритмина – фабриката (с содержанием бромгидрата N-дезацетиллапаконитина гидробромида не менее 97,5%). Выход N-дезацетиллапаконитин гидробромида составляет 95% от содержания в сырье.

*Стандартизация конечного продукта и контроль его качества.* Для установления подлинности субстанции антиаритмина предложены три метода: спектрофотометрия (330±2нм), качественные реакции на алкалоиды и бромиды. Остаточные количества органических растворителей определяется газожидкостной хроматографией. Количественное определение антиаритмина в субстанции ведется спектрофотометрией. Другие показатели: растворимость, прозрачность и цветность раствора, рН, сульфатная зола, тяжелые металлы, микробиологическая чистота, пирогенность и токсичность устанавливаются и определяются общепринятыми нормами (Государственная Фармакопея).

В результате проведенных исследований по стандартизации субстанции препарата антиаритмин разработан пакет нормативно-технической документации на субстанцию и стандартного образца антиаритмина. В результате Государственным центром экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники Министерства здравоохранения Республики Узбекистан утверждены Временные фармакопейные статьи на субстанцию антиаритмина – ВФС 42 Уз-3258-2017 и стандартный образец антиаритмина – ВФС 42 Уз-3257-2017.

**В третьей главе «Технология производства дигидроатизина гидрохлорида из надземной части *Aconitum zeravschanicum*»** изложены результаты по разработке технологии производства субстанции препарата дигидроатизина гидрохлорида из надземной части *Aconitum zeravschanicum*. Изложены экспериментальные данные, полученные при изучении стадий технологических процессов производства субстанции препарата дигидроатизина гидрохлорида из растительного сырья, и постадийный контроль производства.

Исследованы следующие стадии технологических процессов производства:

1. экстракция растительного сырья;
2. сгущение экстракта до водно-кубового остатка;
3. получение суммы алкалоидов;
4. получение изоатизина хлорида из суммы алкалоидов;
5. получение технического дигидроатизина гидрохлорида;
6. получение дигидроатизина гидрохлорида – фабриката.

Экстракцию измельченного сырья проводили 80%-ным этиловым спиртом. Отработка процесса водно-спиртовой экстракции растительного сырья позволило экстрагировать 95% суммы алкалоидов из растительного сырья.

*Выделение суммы алкалоидов из экстракта.* Для выделения суммы алкалоидов экстракт сгущают до водного остатка, охлаждают, отделяют всплывшиеся на поверхность смолистые вещества и алкалоиды экстрагируют органическим растворителем. Нами изучены условия извлечения – выбор подщелачивающего агента, экстрагента. Оптимальным подщелачивающим агентом выбран насыщенный раствор кальцинированной соды, экстрагентом – хлороформ. В результате экспериментов установили условия процесса экстракции – подщелачивание экстракта насыщенным раствором кальцинированной соды до pH 10-12, соотношение экстракт : хлороформ 3:1. При этих условиях при четырехкратной экстракции водно-кубового остатка хлороформом получен наиболее высокий выход продукта. Дальнейшую очистку экстракта осуществляли методом получения сернокислой соли алкалоидов. Для этого использовали 5%-ный раствор серной кислоты. При пятикратной извлечении алкалоидов из хлороформного экстракта раствором кислоты в соотношении 10:1 алкалоиды исчерпывающее переходят в раствор серной кислоты. После двухкратной промывки сернокислого раствора алкалоидов хлороформом и извлечением при pH 10-12 алкалоиды хлороформом получено очищенная сумма алкалоидов. Выход суммы алкалоидов составил 95% от содержания в водно-кубовом остатке.

*Получение изоатизина-хлорида и дигидроатизина.* Полученная сумма алкалоидов содержит значительное количество различных алкалоидов, в том числе атизин, атизин-хлорид, изоатизин, гетератизин, зерафшанизин, тангутизин и другие. Изучены условия получения атизиновых алкалоидов и установлены оптимальные условия получения изоатизина-хлорида. Кипячением в щелочной среде (KOH) в метаноле и дальнейшей очисткой разработаны условия получения изоатизина-хлорида. Для получения дигидроатизина изучали условия восстановления изоатизина-хлорида боргидридом натрия. Схема получения дигидроатизина гидрохлорида разработана совместно с доктором химических наук Б.Т.Салимовым.

Для выявления оптимальных условий реакции восстановления оптимизировали процесс методом математического планирования эксперимента по Боксу-Уильсону. На основе априорной информации (в данном случае результатов однофакторных экспериментов) выбрали основные факторы, влияющие на процесс восстановления, установили для них основные уровни и интервалы их варьирования. Факторы:  $X_1$  – соотношение изоатизин-хлорид : 80%-ный метанол;  $X_2$  – соотношение боргидрида натрия : 80%-ный метанол;  $X_3$  – продолжительность реакции, мин;  $X_4$  – температура процесса, °С.

Каждый из 8 опытов проводили в соответствии с составленной матрицей, используя выбранные уровни каждого фактора, закодированные в матрице знаками «+» «-» (соответственно верхний и нижний уровни варьирования). Например, опыт №1 проводили таким образом: при 5%-ной концентрации раствора, потраченного 1% боргидрида натрия по отношению к раствору, при температуре 10°C, продолжительностью 50 мин; опыт №8: при 10%-ной концентрации раствора, потраченного 2% боргидрида натрия по отношению к раствору, при температуре 30°C, продолжительностью 70 мин.

Результаты опытов представлены в виде уравнения регрессии:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4;$$

где  $b_0, b_1, b_2, b_3, b_4$  – коэффициенты регрессии неполного квадратного уравнения. Подставляя рассчитанные значения « $b$ » – коэффициентов в уравнение, получили следующее уравнение регрессии первого порядка:

$$Y = 58,93 + 5,91 X_1 + 4,11 X_2 + 8,09 X_3 + 5,23 X_4$$

Установили адекватность полученной модели.

Следуя расчетам, определяли доверительный интервал  $\Delta b_i = t S_{b_i}$ , где  $t$  – табличное значение критерия Стьюдента при числе степеней свободы, с которыми определялась  $S_y^2$  в выбранном уровне значимости. Значимыми оказались факторы, влияющие на ход реакции восстановления.

Таким образом, выявлено: при использовании 1,5% восстанавливающего реагента – боргидрида натрия на 7,5%-ный метанольный раствор изоатизин хлорида при комнатной температуре в течение 70 мин. реакция восстановления с получением дигидроатизина проходит с наибольшим выходом.

*Получение технического дигидроатизина гидрохлорида.* Исследовали процесс получения хлористоводородной соли алкалоида дигидроатизина. Дигидроатизин растворяли в спирте при соотношении 1:10. Приготовили

спиртовые растворы соляной кислоты разных концентраций. Также для подкисления использовали насыщенный спиртовой раствор соляной кислоты. Приготовленные спиртовые растворы дигидроатизина подкисляли различными растворами соляной кислоты. Оставляли на 2 часа при комнатной температуре. Самым эффективным, среди подкисляющих агентов, использованных нами, оказался насыщенный спиртовой раствор соляной кислоты.

*Получение дигидроатизина гидрохлорида – фабриката.* Для очистки технического дигидроатизина гидрохлорида нами использован метод перекристаллизации технического продукта из этилового спирта в присутствии активированного угля (марки «А», нейтральный).

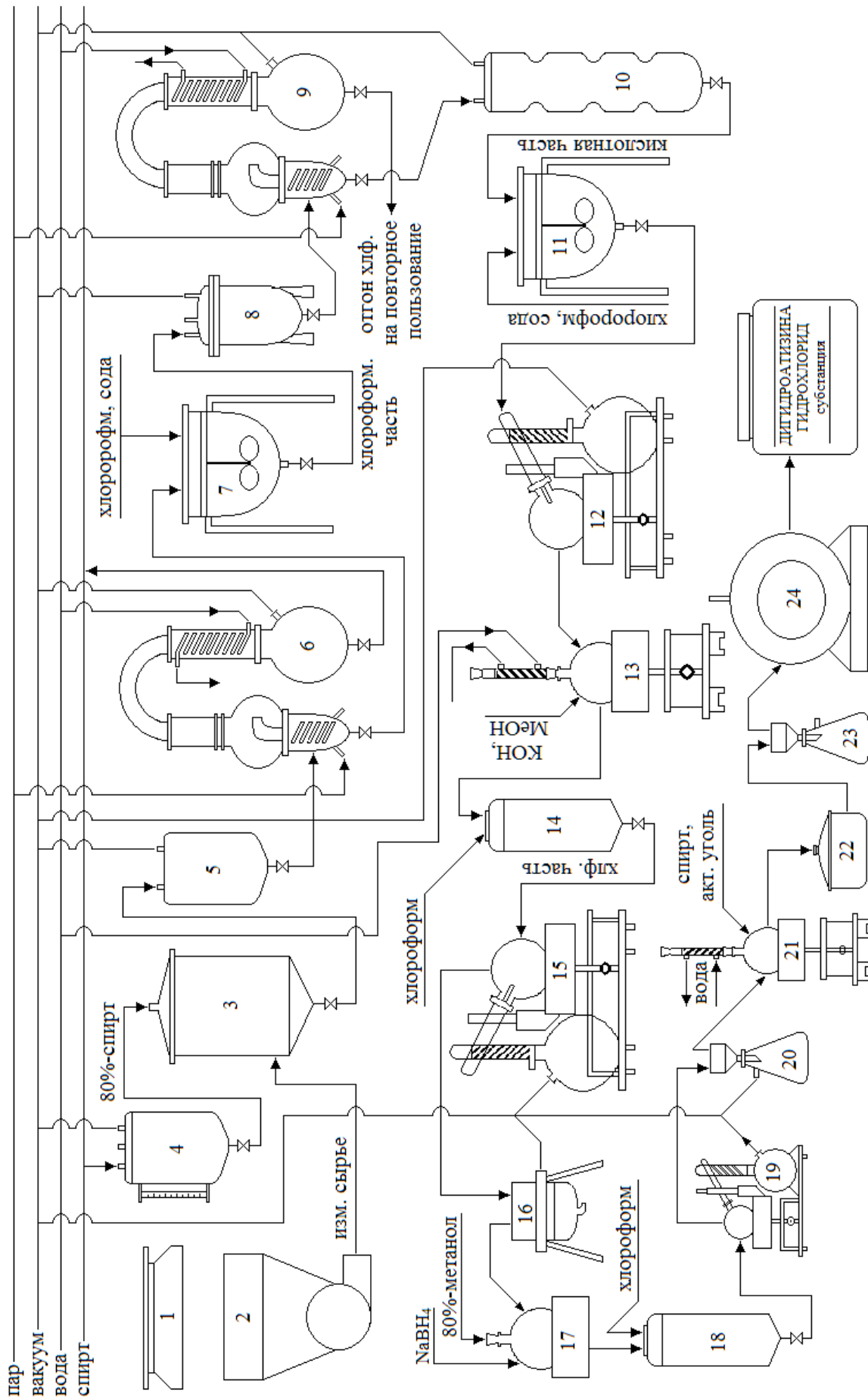
Выявлено, что при использовании соотношении дигидроатизина гидрохлорид : активированный уголь 30:1 получен продукт высокой чистоты и с высоким выходом.

Выход дигидроатизина гидрохлорида составляет 0,36% от воздушно-сухой массы растительного сырья, или 72% от содержания в растительном сырье.

По разработанной технологии на базе Опытного производства Института химии растительных веществ создана промышленная установка по производству субстанции дигидроатизина гидрохлорида из надземной части *Aconitum zeravschanicum*. Отработана технологическая схема производства субстанции и получены первые стабильные образцы препарата.

*Принципиальная технологическая схема производства субстанции дигидроатизина гидрохлорида из надземной части Aconitum zeravschanicum.* На основе проведенных исследований, нами разработана принципиальная технологическая схема производства дигидроатизина гидрохлорида из растительного сырья (рис. 4).

Растительное сырье (содержание атизиновых алкалоидов 0,5% от массы воздушно сухого сырья) – надземная часть травы борца зеравшанского взвешивают (1), измельчают на мельнице (2) до размера частиц 10-15 мм. Измельченное растительное сырье загружают в экстрактор (3) и из мерника (4) подают 320 л приготовленного 80%-ного раствора этилового спирта. По истечении 12 часов сливают экстракт в объеме 100 л. Экстракцию проводят 6-кратно. Экстракты в объеме 600 л собирают в сборнике (5). Шрот направляют в сушилку, где проводят регенерацию спирта. Объединенный спиртовой экстракт подают в вакуум-циркуляционный выпарной аппарат (6), упаривают до 10% от начального объема, получают 60 л водно-кубового экстракта. Экстракт подают в смеситель (7), где в присутствии 40 л хлороформа подщелачивают насыщенным раствором кальцинированной соды. Гетерофазную систему перемешивают в течение 5-10 мин, оставляют расслаиваться. После расслоения водной части от хлороформной, 1-хлороформный экстракт подают в емкость (8). 2- и 3-извлечения проводят 30 л хлороформа и также подают в емкость (8). Хлороформные извлечения из сборника (8) подают в вакуум-циркуляционный выпарной аппарат (9), где упаривают до 50% от начального объема, получают 50 л хлороформного экстракта. Затем подают в колонку (10), где извлекают алкалоиды 5%-ным раствором серной кислоты. В первый раз используют кислотный раствор объемом 10 л, а последующие извлечения проводят



**Рис. 4. Принципиальная технологическая схема производства субстанции дигидроазина гидрохлорида**

1 – весы, 2 – мельница, 3 – экстрактор, 4 – мерник, 5, 8 – сборники, 6, 9 – вакуум-циркуляционные аппараты, 7, 11 – смесители, 10, 14, 18 – колонки, 12, 15, 19 – вакуум-ротационные аппараты, 13, 21 – колбы с обратным холодильником, 16, 20, 23 – нутч-фильтры, 22 – кристаллизатор, 24 – сушильный шкаф

кислотным раствором объемом 5 л. Извлечение проводят до отрицательной реакции на наличие алкалоидов в хлороформной части. Получают 30 л кислого извлечения. Кислые экстракты объединяют, подают в смеситель (11), в присутствии 20 л хлороформа подщелачивают насыщенным водным раствором кальцинированной соды до рН 11-12. Тщательно перемешивают в течение 5-10 мин. После расслоения водной части от хлороформной, получают 20 л хлороформного извлечения. 2- и 3-извлечения проводят хлороформом по 10 л. Итого получают 40 л хлороформных извлечений. Хлороформные извлечения упаривают в вакуум-циркуляционном выпарном аппарате до 25% от начального объема, получают 10 л сгущенного остатка, затем его подают для упаривания досуха на вакуум-ротационный испаритель (12), получают 1030 г сухой суммы алкалоидов.

Сухую сумму алкалоидов помещают в колбу объемом 10 л, оснащенную обратным холодильником (13), расположенную на водяной бане, подают 6 л 10%-ного метанольного раствора гидроксида калия. Раствор кипятят в течение 1 часа, после чего оставляют на 2 часа при комнатной температуре. Выпадает осадок желтого цвета (изоатизин). Растворитель в колбе упаривают досуха.

Сухой остаток растворяют в 3 л дистиллированной воды и переносят в делительную колонку (14), извлекают хлороформом 3 раза по 3 л. Хлороформные извлечения объемом 9 л упаривают досуха в вакуум-ротационном испарителе (15). После полного удаления растворителя, сухой остаток растворяют в спирте, подкисляют спиртовым раствором соляной кислоты, выпадает осадок – изоатизин в виде хлористой соли. Осадок отделяют на нутч-филт্রে (16), промывают спиртом. Получают 289 г изоатизина-хлорида.

Полупродукт – изоатизина хлорид помещают в реакционную колбу (17), растворяют в 4 л 80%-ного раствора метилового спирта и в течение 1 часа порциями добавляют 150 г боргидрида натрия. Реакционную смесь оставляют на час при комнатной температуре. Затем ее сгущают до получения маслообразного остатка, которую растворяют в 2 л дистиллированной воды и переносят в делительную колонку (18), где 3 раза по 2 л извлекают дигидроатизин хлороформом. Хлороформные извлечения объединяют, упаривают досуха в вакуум-ротационном испарителе (19). Получают дигидроатизин – основание. Дигидроатизин растворяют в 320 мл спирта, подкисляют насыщенным спиртовым раствором соляной кислоты до рН 3-4. Раствор оставляют при комнатной температуре на 2 часа. Выпадает дигидроатизин в виде его гидрохлорида. Осадок отделяют на нутч-филт্রে (20)

Получают технический продукт с выходом 234,5 г. Технический дигидроатизина гидрохлорид помещают в круглодонную колбу (21) объемом 4 л, оснащенную обратным холодильником и расположенную на водяной бане, добавляют 1800 мл спирта и активированного угля, после чего кипятят в течение 10 минут, раствор фильтруют на нутч-филт্রে. Фильтрат сливают в кристаллизатор (22), охлаждают при температуре  $+5\pm 2^{\circ}\text{C}$ . Выпадают в осадок кристаллы дигидроатизина гидрохлорида. Осадок отделяют на нутч-филт্রে (23), сушат в сушильном шкафу (24) при температуре  $70-80^{\circ}\text{C}$ , получают 220 г конечного продукта.

Таким образом, выход дигидроатизина гидрохлорида составляет 0,36% от воздушно-сухой массы растительного сырья, или 72% от содержания в растительном сырье.

В результате проведенных исследований по стандартизации субстанции препарата дигидроатизина гидрохлорида и его сырья Государственным центром экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники Министерства здравоохранения Республики Узбекистан утверждены Временные фармакопейные статьи на субстанцию дигидроатизина гидрохлорида – ВФС 42 Уз-3256-2017 и на растительное сырье – травы борца зерафшанского – ВФС 42 Уз-3255-2017.

## ВЫВОДЫ

1. В результате глубоких исследований вторичных продуктов производства субстанции препарата аллапинин из корневищ с корнями растений *Aconitum septentrionale* и *Aconitum leucostomum* рекомендован основной источник – метанольный маточник перекристаллизации технического аллапинина для дальнейшего получения субстанции высокоэффективного противоаритмического препарата антиаритмина высокой чистоты (чистота не менее 97,5%).

2. Выявлены влияния основных факторов на процессы производства субстанции препарата антиаритмин из вторичного продукта производства субстанции аллапинина, методом математического планирования эксперимента оптимизирован процесс, который позволил получить конечный продукт с выходом 95% от содержания во вторичном продукте.

3. Исследованы технологические процессы получения субстанции противоаритмического препарата дигидроатизина гидрохлорида из надземной части *Aconitum zeravschanicum* и выявлены оптимальные условия ведения технологических процессов с использованием математических методов планирования экспериментов.

4. Рекомендован способ получения субстанции дигидроатизина гидрохлорида, позволяющий получить продукт с чистотой не менее 96% и с выходом 72% от содержания в растительном сырье.

5. Рекомендованы методы анализа и стандартизации растительного сырья, субстанции и методы контроля производства субстанций антиаритмина и дигидроатизина гидрохлорида по технологическим стадиям производства.

6. Составлены опытно-промышленные регламенты на производство субстанций антиаритмина и дигидроатизина гидрохлорида и на основе этого на базе Опытного производства Института химии растительных веществ монтированы промышленные установки по производству субстанций этих препаратов, апробированы разработанные технологии производства, на созданных линиях произведены образцы препаратов и обеспечены клинические испытания.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 AT THE INSTITUTE OF BIOORGANIC  
CHEMISTRY, THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN AND  
INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

---

**INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

**VALIEV NEMATJON**

**TECHNOLOGIES FOR MANUFACTURE OF ANTIARITMINE AND  
DIHYDROATISINE HYDROCHLORIDE DRUG SUBSTANCES**

**02.00.10 –Bioorganic chemistry**

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

**Tashkent - 2018**

**The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2017.4.PhD/T495**

The dissertation has been prepared at the Institute of Chemistry of Plant Substances

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council ([www.biochem.uz](http://www.biochem.uz)) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific supervisor:** **Sagdullaev Shamansur Shaksaidovich**  
doctor of science in technical, professor

**Official opponents:** **Mavlyanov Saidmukhtar Maksudovich**  
doctor of science in chemistry, professor

**Ismatov Dilmurat Nurullaevich**  
doctor of science in technical, professor

**Leading organisation:** **Tashkent Pharmaceutical Institute**

Defense will take place on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 year \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific council DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 of the Institute of Bioorganic Chemistry, the National University of Uzbekistan and the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: 100125, Tashkent, 83, M.Ulugbek street. Phone: (99871) 262-35-40, Fax: (99871) 262-70-63.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of Bioorganic Chemistry (registration number \_\_\_\_\_) (Address: 100125, Tashkent, 83, M.Ulugbek street. Phone: (99871) 262 35 40, Fax: (99871) 262 70 63., e-mail: [asrarov54@mail.ru](mailto:asrarov54@mail.ru)).

Abstract of the dissertation is distributed on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 year.  
(protocol at the register No \_\_\_\_\_ dated «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 year).

**Sh.I.Salikhov**

Chairman of scientific council on award of  
scientific degrees, D.B.Sc., academician

**M.I.Asrarov**

Scientific secretary of scientific council on award of  
scientific degrees, D.B.Sc., professor

**A.A.Akhunov**

Chairman of scientific seminar under scientific council  
on award of scientific degrees, D.B.Sc., professor

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of research work** is the development of production technologies for the substances of preparations Antiaritmine and Dihydroatisine hydrochloride.

**The objects of the research work** are methanol mother liquor – solution of a mixture of alkaloids, obtained after recrystallisation of technical allapinine and aerial part of *Aconitum zeravschanicum* plant.

**Scientific novelty of the research work:**

a method has been developed for optimizing the technological processes of obtaining antiaritmine from secondary products of allapinine production with the solution of problems of their utilization;

a technology has been created for the production of Dihydroatisine hydrochloride substance from aerial part of *Aconitum zeravschanicum*;

methods for qualitative and quantitative analysis of the Antiaritmine and Dihydroatisine hydrochloride substances, as well as standardized end products developed;

methods for stage by stage monitoring of the production of substances Antiaritmine and Dihydroatisine hydrochloride developed.

**Implementation of the research results.** On the basis of the obtained scientific results on the development of technologies for the substances Antiaritmine and Dihydroatisine hydrochloride:

patent from the Agency for intellectual property of the Republic of Uzbekistan on the method of obtaining the N-deacetylappaconitine hydrobromide, has antiarrhythmic action was obtained (No. IAP 04858, 2014). The results of the scientific research made it use the secondary product of the «Allapinine» substance as a source of «Antiaritmine» substance;

«Antiaritmine» drug substance is registreted by «Head department of drug and medical equipment quality control» of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (certificate DV/M/01559/06/17). The results of the scientific research made possible the development of new antiarrhythmic preparation Antiaritmine, quicly relieve arrhythmia attacks;

«Dihydroatisine hydrochloride» drug substance is registreted by «Head department of drug and medical equipment quality control» of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (certificate DV/M/01563/06/17). The results of the scientific research made possible the development of new antiarrhythmic preparation Dihydroatisine hydrochloride, combining in itselg the same time properties of antiarrhythmic drugs of I and IV classes;

**The structure and volume of the thesis.** The structure of the dissertation consists of an introduction, three chapters, conclusions, list of references and appendices. The text of the thesis consists of 106 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть, I part)**

1. Валиев Н.В., Садиқов А.З., Сағдуллаев Ш.Ш. N-дезацетиллапаконитина гидробромид – новый антиаритмический препарат из отходов производства субстанции препарата аллапинин // Фармацевтический журнал. - Ташкент. - 2012. - №1. - С. 64-67. (02.00.00. №2)

2. Валиев Н.В., Юсупова Д.М., Салимов Б.Т. *Aconitum zeravschanicum* – сырьё для производства препарата дигидроатизина гидрохлорида и анатомо-морфологическое строение его надземных органов // Фармацевтический журнал. - Ташкент. - 2016. - №3. - С. 24-27. (02.00.00. №2)

3. Валиев Н.В., Саноев А.И., Садиқов А.З., Сағдуллаев Ш.Ш. Оптимизация процесса очистки технического антиаритмина // Фармацевтический журнал. - Ташкент. - 2017. - №2. - С. 68-72. (02.00.00. №2)

4. Валиев Н.В., Азизова М.А., Отаева Ш.А., Садиқов А.З., Сағдуллаев Ш.Ш. Антиаритмин дори воситаси субстанциясини стандартлаш // Фармацевтический вестник Узбекистана. - Ташкент. - 2017. - №2. С. 43-46 (02.00.00. №5)

5. Валиев Н.В., Саноев А.И., Садиқов А.З., Сағдуллаев Ш.Ш. Антиаритмин дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш жараёнларининг назорати // Фармацевтический журнал. - Ташкент. - 2017. - №3. - С. 44-48. (02.00.00. №2)

6. Валиев Н.В., Ботиров Р.А., Жураев О.Т., Махмудова Б.Ш., Салимов Б.Т., Садиқов А.З., Сағдуллаев Ш.Ш. Стандартизация надземной части *Aconitum zeravschanicum* в качестве алкалоидоносного сырья // Электронный научный журнал «Universum»: Химия и биология, 2018 г., №10. С. 10-14 (02.00.00. №1)

7. Садиқов А.З., Сағдуллаев Ш.Ш., Валиев Н.В., Джахангиров Ф.Н., Абдуллаев Н.Д., Турсунходжаева Ф.М., Усманова С.К. Способ получения N-дезацетиллапаконитина гидробромида, обладающего антиаритмическим действием. Патент на изобретение №IAP 04858 от 27.03.2014.

**II бўлим (II часть, II part)**

8. ВФС 42 Уз-3256-2017. Трава борца зерафшанского / Сағдуллаев Ш.Ш., Садиқов А.З., Салимов Б.Т., Махмудова Б.Ш., Валиев Н.В. Утв. ФК ГУП «ГЦЭСЛСИМНМТ» МЗ РУз, - Т.: 2017. - 13 с.

9. ВФС 42 Уз-3257-2017. Дигидроатизина гидрохлорид / Сағдуллаев Ш.Ш., Садиқов А.З., Салимов Б.Т., Махмудова Б.Ш., Валиев Н.В. Утв. ФК ГУП «ГЦЭСЛСИМНМТ» МЗ РУз, - Т.: 2017. - 7 с.

10. ВФС 42 Уз-3259-2017. Антиаритмин – стандартный образец / Сағдуллаев Ш.Ш., Садиқов А.З., Отаева Ш.А., Муталова Д.К., Валиев Н.В., Утв. ФК ГУП «ГЦЭСЛСИМНМТ» МЗ РУз, - Т.: 2017. - 4 с.

11. ВФС 42 Уз-3260-2017. Антиаритмин / Сағдуллаев Ш.Ш., Садиқов А.З., Отаева Ш.А., Муталова Д.К., Валиев Н.В. Утв. ФК ГУП «ГЦЭСЛСИМНМТ» МЗ РУз, -Т.: 2017. - 7 с.

12. Сагдуллаев Ш.Ш., Садилов А.З., Джахангиров Ф.Н., Валиев Н.В., Муллабаева З.У. Новый антиаритмический препарат из вторичный продуктов производства лекарственного препарата аллапинин // Сборник тезисов конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений» Ташкент, 2009. С.353
13. Садилов А.З., Валиев Н.В., Хидоятлова Ш.К., Отаева Ш.А. Аналитический контроль производства лекарственного препарата антиаритмин // Сборник тезисов конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений» Ташкент, 2009. С.354
14. Sadikov A.Z., Sagdullaev Sh.Sh., Otaeva Sh.A., Madrahimova M.I., Valiev N.V. Spectrophotometric Method for Analysis of 0.5% Antiarrhythmin Solution for Injection // Abstracts of the 8<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (8<sup>th</sup> SCNC) Eskişehir, Turkey, 2009. P.86
15. Sadikov A.Z., Sagdullaev Sh.Sh., Djahangirov F.N., Valiev N.V., Mullabaeva Z.U. Antiarrhythmic Preparation Antiarrhythmin Product of Decomposition from Medicinal Preparation Allapinine // Abstracts of the 8<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (8<sup>th</sup> SCNC) Eskişehir, Turkey, 2009. P.102
16. Djahangirov F.N., Sadikov A.Z., Sagdullaev Sh.Sh., Valiev N.V., Jenis J. New Pharmacological Properties of Antiarrhythmic Preparation N-Desacetylappaconitine Hydrobromide // Abstracts of the 8<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (8<sup>th</sup> SCNC) Eskişehir, Turkey, 2009. P.108
17. Sagdullaev Sh.Sh., Sadikov A.Z., Valiev N.V. Dependence of N-Desacetylappaconitine Hydrobromide from the Method of Its Preparation // Abstracts of the 2<sup>nd</sup> Annual Russian-Korean Conference «Current issues of natural products chemistry and biotechnology». Novosibirsk, Russia, 2010. P.127
18. Sadikov A.Z., Sagdullaev Sh.Sh., Valiev N.V., Otaeva Sh.A. Analytical Control of Production of N-Desacetylappaconitine hydrobromide // Abstracts of the 2<sup>nd</sup> Annual Russian-Korean Conference «Current issues of natural products chemistry and biotechnology». Novosibirsk, Russia, 2010. P.128
19. Валиев Н.В., Садилов А.З., Сагдуллаев Ш.Ш. Дигидроатизина гидрохлорид – новый отечественный противоаритмический препарат из растения *Aconitum zeravschanicum*. // Сборник докладов конференции молодых ученых, посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова. Ташкент, 2011. С.70
20. Сагдуллаев Ш.Ш., Садилов А.З., Валиев Н.В., Ибрагимов Т.Ф., Муталова Д.К., Махмудова Б.Ш., Джахангиров Ф.Н. Утилизация отходов производства субстанции лекарственного препарата «Аллапинин» из корневища с корнями борца белоустого // Сборник тезисов международной научной конференции «Актуальные проблемы развития биоорганической химии». Ташкент, 2013. С.148
21. Mahmudova B.Sh., Mutalova D.K., Valiev N.V., Salimov B.T., Sadikov A.Z., Sagdullaev Sh.Sh. Development of analytical methods for standardization dihydroatisine hydrochloride // Abstracts of the 10<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Tashkent-Bukhara, 2013. P.129

22. Ш.Ш.Сагдуллаев, Б.Т.Салимов, Ф.Н.Джахангиров, Ф.М.Турсунходжаева, А.З.Садиков, Н.В.Валиев. Химия, фармакология и технология алкалоидов: достижения и перспективы // Материалы международной конференции «Лекарственные препараты на основе природных соединений», Ташкент, 2018, с.2

23. Валиев Н.В., Садиков А.З., Сагдуллаев Ш.Ш. О технологии получения субстанции лекарственного препарата антиаритмина, обладающего антиаритмическим действием // Материалы международной конференции «Лекарственные препараты на основе природных соединений», Ташкент, 2018, с.192

Автореферат «Ўзбекистон кимё журнали» (Узбекский химический журнал)  
тахририятида тахрирдан ўтказилди.

Босишга рухсат этилди: 26.11.2018 йил.  
Қоғоз бичими  $60 \times 84 \frac{1}{16}$ , «Times New Roman»  
гарнитурада рақамли босма усулида чоп этилди.  
Шартли босма табоғи 3,0.  
Адади 100 нусха. Буюртма №36/18.

Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси  
Ўсимлик моддалари кимёси институти  
матбаа бўлимида чоп этилди.  
Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек кўчаси, 77 уй.





