

СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ДОРИ ВОСИТАЛАРИ ЭКСПЕРТИЗАСИ ВА СТАНДАРТИЗАЦИЯСИ
ДАВЛАТ МАРКАЗИ

**ЎЗБЕКИСТОН ФАРМАЦЕВТИК
ХАБАРНОМАСИ**

Илмий-амалий фармацевтика журнали

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
УЗБЕКИСТАНА**

Научно-практический фармацевтический журнал

Журнал 1996 йилдан бошлаб нашр этилади

I/2017

Тошкент-2017

Литература

1. Скакаева И.В., Бунатян Н.Д., Ковалева Е.Л., Саканян Е.И., Митькина Л.И., Прокопов И.А. и др. Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств: отечественный и международный опыт. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013; 3: С 8-11.
2. М.С. Алмакаев, И.В. Шевченко, В.А. Шевченко, Н.А. Бодренкова. Влияние полиэтиленовых контейнеров на стабильность парентеральных лекарственных средств на основе местных анестетиков // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2009.- №1(3).- С.4-8.
3. Руководства по качеству. Лекарственные средства. Испытание стабильности. Руководство 42-3.3:2004. - К.: - МОЗ Украины, 2004. – С. 21.
4. Государственная фармакопея. Изд.ХІ. - М.: Медицина, 1990. – Вып. 1.
5. Стандарт качества лекарственного средства. Фармакопейная статья предприятия. ФСП 42 Уз - 20378605-2611- 2014. Новокаин раствор для инъекций 0,5% и 2% // ЧП «Dentafill Plyus».

Э.И. Тагиева¹, А.А. Шукуров², З.Ф. Ибрагимова²

Изучение влияния полиэтиленовых ампул на качество лекарственного препарата в условиях долгосрочного хранения

Представлены данные о сравнительной характеристике препарата «Новокаин» раствор для инъекций 0,5% 5 мл, производства ЧП «Dentafill Plyus» Республики Узбекистан, в полиэтиленовых и стеклянных тарах для оценки качества лекарственного препарата. Также были изучены взаимное влияние полимерной упаковки и раствора препарата. Испытание проводились в условиях хранения лекарственного препарата при долгосрочном испытании условно в течение 12 месяцев.

E.I. Tagieva¹, A.A. Shukurov², Z.F. Ibragimova²

The study of influence polyethylene ampules on quality of the medicinal drug at long-term storage

Indicated information about relative characteristics of the drug «Novokain» solution for injection 0,5% 5 ml in polyethylene and vial ampules for quality assessment of the medicinal drug, manufacturing of Private enterprise «Dentafill Plyus» Republic of Uzbekistan. Also studied mutual influence of polymer packaging and solution of the drug. Researches were carried out under storage condition of medicinal drug at long-term storage during 12 month.

УДК 547.944

Р.А. Ботиров, М.А. Азизова

ЯНГИ, ИҚТИСОДИЙ САМАРАДОР ТЕХНОЛОГИЯ АСОСИДА ЛИКОРИН ГИДРОХЛОРИД ОЛИШНИНГ ТЕХНОЛОГИК ТИЗИМИ

ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ СХЕМА ПОЛУЧЕНИЯ ЛИКОРИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ОСНОВЕ НОВОЙ, ЭКОНОМИЧЕСКИ ВЫГОДНОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ЎзР ФА акад. С.Ю. Юнусов номидаги Ўсимлик модалари кимёси институти

Разработана технологическая схема производства субстанции ликорина гидрохлорида на основе новой, экономически выгодной технологии. Экономическая выгода новой технологии от существующих способов показано по расходам растворителей.

Ключевые слова: Унгерния Северцова, кислота серная, экстракция, экстракт, ультрафильтрация, хлороформ, эмульсия, технология, алкалоид, ликорин гидрохлорид, субстанция.

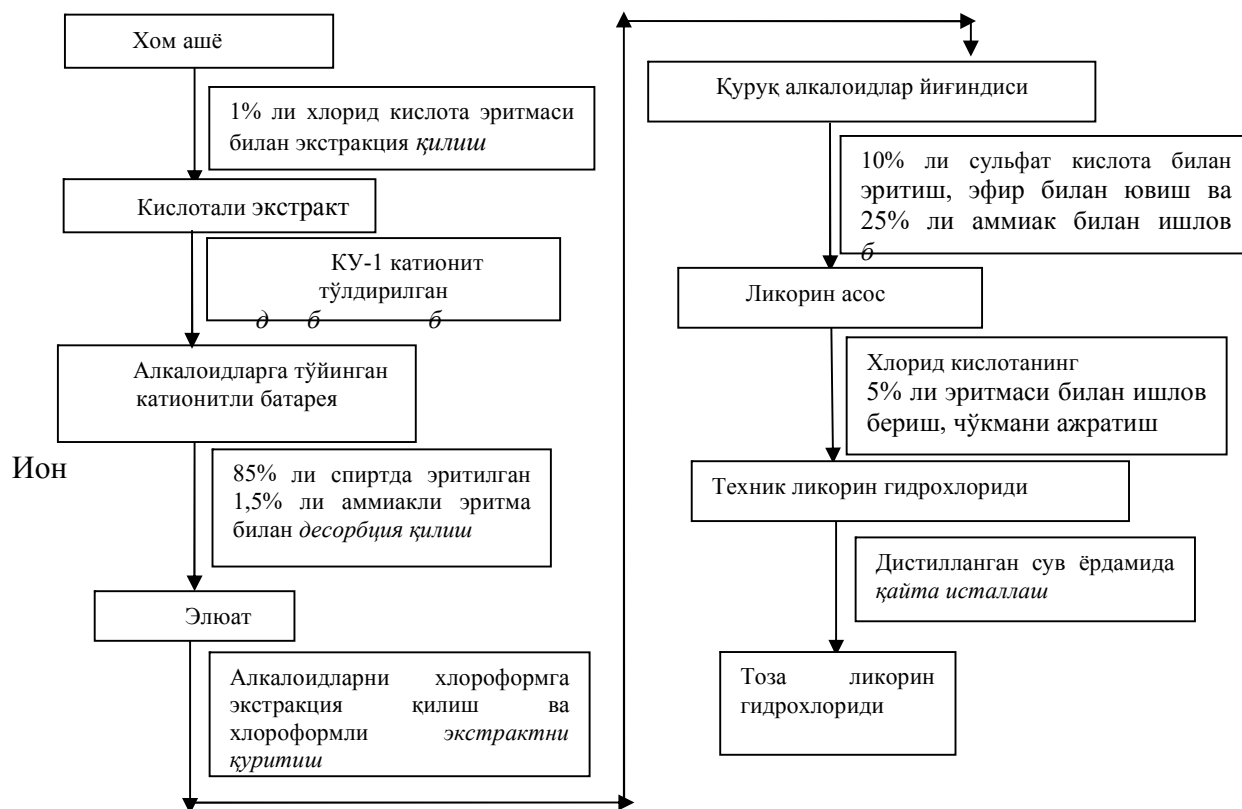
Аввал хабар берганимиздек, мамлакатимиз худудиди ўсадиган Чучмомадошлар – *Amaryllidaceae*, оиласига мансуб Северцов омонкораси (Северцов қорақовуғи) - *Ungernia severtzovii* ўсимлиги баргларида олинадиган ликорин

гидрохлориди субстанцияси кристалл тузилишга эга бўлган, сарғимтир тусли кукунсимон модда бўлиб, органик эритувчиларда, жумладан, 96% ли этил спиртида оз микдорда, сувда қийин, хлороформда эса умуман эримайди.

Северцов омонқораси (*Ungernia Severtzovii*) ер устки қисмидан ликорин гидрохлориди субстанциясини ажратиб олишнинг такомиллаштирилган технологияси яратилганлиги ҳақида хабар берган эдик [1]. Технологик жараёнларни босқичма-босқич назорат қилиб бориш усули ишлаб чиқилган ва ҳар бир босқичдаги ликорин алкалоидини йўқотилиш миқдорини аниқлашда хромато-спектрофотометрик усулдан фойдаланиш таклиф этилган [2]. Ўсимлик хом ашёсидан олинган кислотали экстрактни, эмульсия ҳосил қилувчи юқори молекулали

моддалардан ультрафилтрация қурилмасида тозалашда, омилларнинг самарали таъсири “Лотин квадрат”лари математик режалаштириш усули орқали исботланган [3].

Институтимизда ликорин гидрохлорид дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш технологияларининг икки хил усули ишлаб чиқилган. Биринчиси ион алмашиниш усулида (1-расм) қуйидаги технологик босқичларни амалга ошириш орқали ликорин гидрохлорид дори воситаси субстанциясини 71% унум билан ажратиб олинади [4].

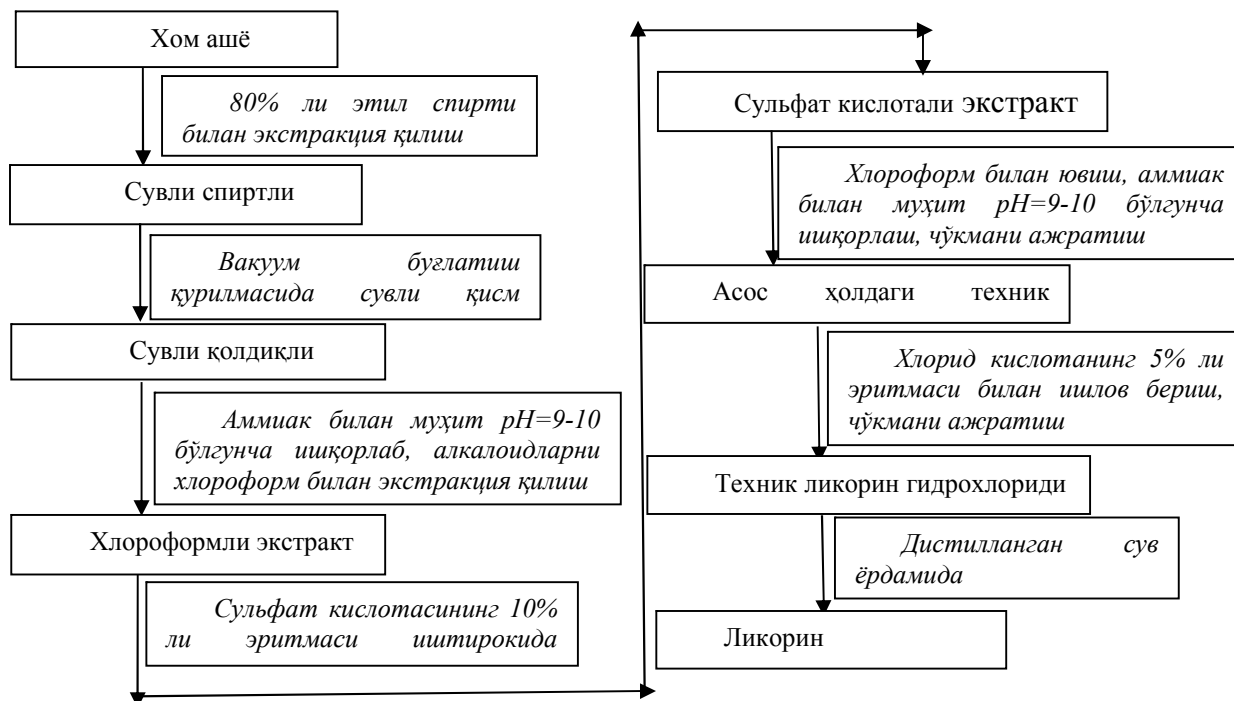


1-расм. Ион алмашиниш усулида ликорин гидрохлорид дори воситасини ажратиб олишнинг технологик схемаси

Ион алмашиниш усулида ликорин гидрохлорид дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш технологиясида экстракция жараёни учун кучсиз кислотали эритмалардан фойдаланиш, катионитни регенерация қилиш орқали яна қайтадан ишлатиш мумкинлиги усулнинг афзалликларидан ҳисобланади. Лекин бу усулнинг камчиликлари технологик босқичларнинг кўплиги, осон алангаланувчан этил спиртидан фойдаланилиши, ишлаб чиқариш учун алоҳида жой талаб қилиниши, айниқса хом ашёдан ликоринни (кучли асос хоссасига эга алкалоид бўлгани учун) қийин десорбция бўлиши сабабли чиқиш унумининг камлигидир. Сувли ва кучсиз кислотали эритувчилар ёрдамида экстракция қилинганидан сўнг экстрактни

ишқорлаб, алкалоидларни хлороформга ўтказиш жараёнида асосий муаммо, турғун эмульсияларни ҳосил бўлиши ҳисобига технологик жараёнларга кўп вақт сарф бўлишидир.

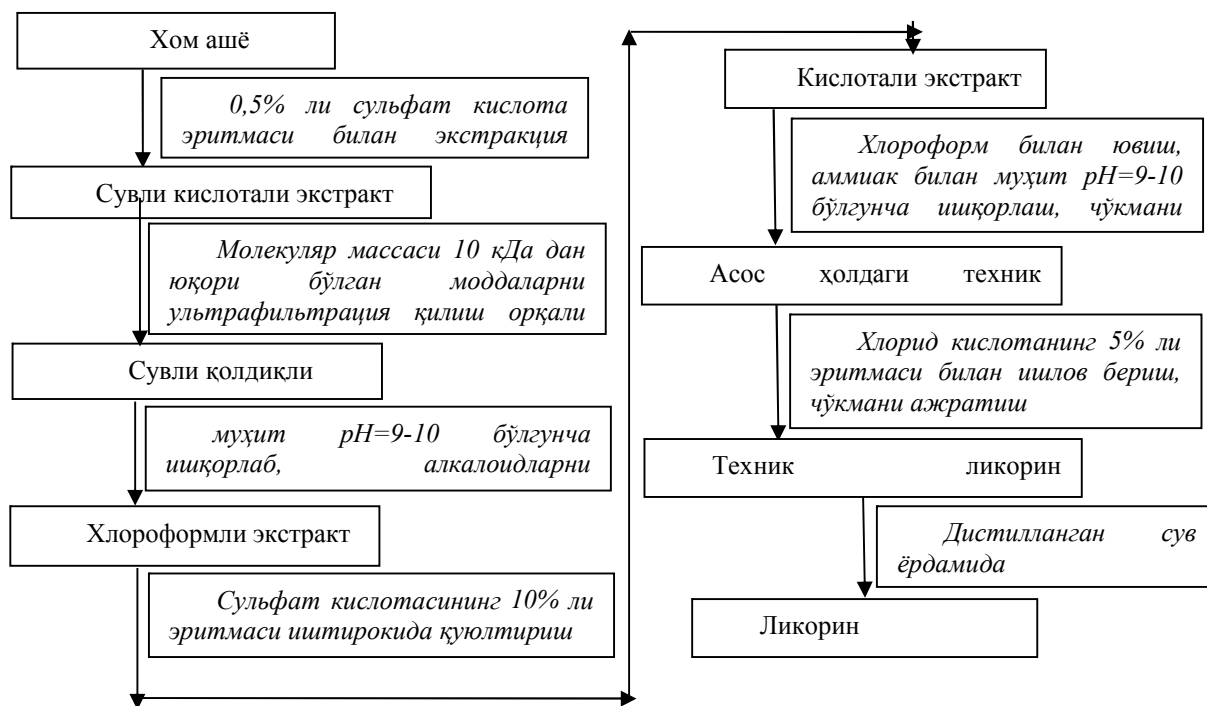
Иккинчи усул (2-расм) ишқорий муҳитдан хлороформга алкалоидлар йиғиндисини экстракция қилишда камроқ эмульсия ҳосил қиладиган эритувчилардан: масалан, этил спиртининг сув билан аралашмасидан фойдаланиб, алкалоидларни сувли-спиртли саноат ишлаб чиқариш усули яратилган [5]. Сувли-спиртли усулда қуйидаги технологик босқичларни амалга ошириш орқали ликорин гидрохлорид дори воситаси субстанциясини 77% дан ортиқ унум билан ажратиб олиш мумкин.



2-расм. Сувли-спиртли саноат ишлаб-чиқариш услида ликорин гидрохлорид дори воситасини ажратиб олишнинг технологик схемаси

Ҳозирги вақтда, экологик муаммоларни ҳисобга олган ҳолда ва инсон соғлигини муҳофаза қилиш мақсадида дори воситаларини саноат усулида ишлаб чиқаришда фойдаланиладиган органик эритувчилар заҳарли, тез

учувчан, портлаш хавфи юқори ва осон алангаланадиган бўлмаслиги, таннархи арзон, ҳамда технологик жараёнларга кам вақт сарф бўлиши керак.



3-расм. Ликорин гидрохлориди субстанциясини ажратиб олишнинг янги такомиллаштирилган, иқтисодий самарадор технологиясининг схемаси

Юқоридаги ликорин гидрохлорид ажратиб олиш технологияларида асосан сувли-спиртли усулидан фойдаланиб келинган. Сувли ва кучсиз кислотали эритувчилар ёрдамида экстракция қилиш жараёнида асосий муаммолардан бири эмульсияларни ҳосил бўлиши ҳисобига экстракцияни боришини сусайтириб юборишидир. Шунинг учун эмульсия камроқ ҳосил қиладиган эритувчилардан, аниқроғи этил спиртидан фойдаланилган. Ҳозирда техника ва технологик қурилмаларнинг такомиллашуви натижасида эмульсиялар ҳосил қиладиган моддалардан тозалашнинг имкони яратилмоқда.

Шундан келиб чиқиб, Северцов омонкораси ўсимлиги ер устки қисмидан ликорин гидрохлориди субстанциясини ажратиб олишнинг янги такомиллаштирилган, иқтисодий самарадор технологиясини (3-расм) қуйидаги технологик жараёнларни босқичма-босқич бажариш орқали ишлаб чиқилди.

Бу технологик босқичларни амалга ошириш учун Институтимизнинг тажриба ишлаб чиқариш корхонасида керакли жиҳоз ва қурилмаларни тузиш устида ишлар олиб борилди.

Тажриба қисми. Очиқ ва салқин ҳавода қурилган, хом ашё ўсимлик майдалагич (ЎМ1) да 5-10 мм катталиқда майдаланиб олинди. Сўнгра керакли миқдордаги хом ашё тарози (Т1) да ўлчаниб, реактор (Р1) га, жойланди. Реакторга (Ў1) дан аввалдан тайёрлаб қўйилган 0,5% ли сульфат кислотанинг эритмасидан тўхтовсиз равишда қуйиб турилди ва экстракция қилиб олингандан кейин барча кислотали экстрактлар тўплагич (Т1) да бирлаштирилиб, тупроқ, майда тош ва кераксиз моддалардан тозалаш учун бўз матоси билан жиҳозланган нутч фильтр (Ф1) да филтрланди. Филтрдан ўтган кислотали экстракт тўплагич (Т2) га тўпланади ва тешиклари ўлчами 0,01 микрон бўлган, ультрафилтрация қурилмаси (УФ) дан ўтказилди. Ультрафилтрация қурилмаси колонкалари сиғими 30 л ни ташкил этади. Шунинг учун ультрафилтрация жарёни охирида 30 л миқдорда экстракт қолади. Шу 30 л экстракт таркибидаги ликорин алкалоидини қолиб кетмаслиги учун устига икки мартаба тенг миқдордаги дистилланган сув ўлчагич (Ў2) дан қуйилади ва ультрафилтрация давом эттирилади. Ультрафилтрация қурилмасидан ўтказилган сульфат кислотали экстракт тўплагич (Т3) да тўпланиб, сўнгра аралаштиргичли колонка (А1) га узатилди. 30 л миқдордаги молекуляр массаси 10000 Да дан юқори бўлган моддалар эса таркибини ўрганиш учун тўплагич (Т4) га олиб қўйилди. Асос хоссасига эга бўлмаган моддаларни олиб ташлаш учун

аралаштиргичли реактор (А1) даги кислотали экстракт устига ўлчагич (Ў3) дан икки марта хлороформ тортилиб, 5 дақиқа давомида аралаштирилди ва тиндирилди. Экстракция қилиб олинган хлороформли экстракт тўплагич (Т5) га қайта ишлатиш учун регенерация қилишга жўнатилди. Кислотали экстракт эса тўплагич (Т6) га узатилди. Асос хоссасига эга бўлмаган моддалардан тозаланган кислотали экстракт (Т6) дан аралаштиргичли реактор (А2) га узатилиб, ўлчагич (Ў4) орқали 25% ли аммиак эритмасидан рН муҳити 10-12 етгунча аралаштириб турган ҳолда аста секин қўшилди. Ўлчагич (Ў3) дан аралаштиргичли реактор (А1) га 1:8 нисбатда хлороформ қуйиб, алкалоидлар хлороформга ўтказилди. Алкалоидларнинг йиғиндисини хлороформга олиш жараёни 5 марта амалга оширилди ва олинган барча хлороформли алкалоидлар йиғиндиси реактор тўплагич (Т7) га йиғилди. Хлороформга олингандан кейин қолган кислотали қолдиқ нейтрализаторга юборилиб, нейтралланди ва канализацияга тўкилди.

Хлороформли алкалоидлар йиғиндиси реактор тўплагич (Т7) дан хлороформли ажратма вакуум-буғлатиш қурилмаси (ВБҚ1) да 1/10 қисми қолгунча қуюлтирилиб, ўлчагич (Ў5) дан аввалдан тайёрлаб қўйилган 10% ли сульфат кислота қўшиб турилган ҳолда 40-60°C ҳароратда, 0,6 кгс/см² вакуум остида хлороформ қолмагунча ҳайдалди. Ҳайдаб олинган хлороформ ўлчагич (Ў3) га йиғилди ва яна кислотали экстрактлардан алкалоидларни экстракция қилиб олиш учун ишлатилди. Вакуум буғлатиш қурилмасида қуюлтирилган кислотали экстракт 10 л сиғимли қолбага қуйиб, 1-1,5% фаоллаштирилган кўмир қўшиб аралаштириб турилган ҳолда, сув ҳаммоми (СХ1) да 15-20 дақиқа давомида қайнатилди. Фаоллаштирилган кўмир қўшилган кислотали экстракт фильтр қоғозли нутч фильтр (Ф2) да филтрлаб олинди. Тозаланган филтрат совутилди ва аралаштиргичли реактор (А3) га қуйилиб, муҳити рН=10-12 етгунча ўлчагич (Ў6) дан 25% ли аммиак эритмаси билан совутиб ҳамда аралаштириб турилган ҳолда аралаштирилди. Ишқорий алкалоидлар аралашмаси кристаллизатор (К1) га қуйилиб, 12 соатга музлатгичга қўйилди. Чўкмани бўз матоси орқали нутч фильтр (Ф3) да филтрлаб олиб, қуриши шкафи (ҚШ1) да қурилди. Чўкмани ажратиб олгандан кейинги ишқорий эритмага сульфат кислотаси (Ў3) дан қуйиб нейтралланди ва канализацияга тўкилди.

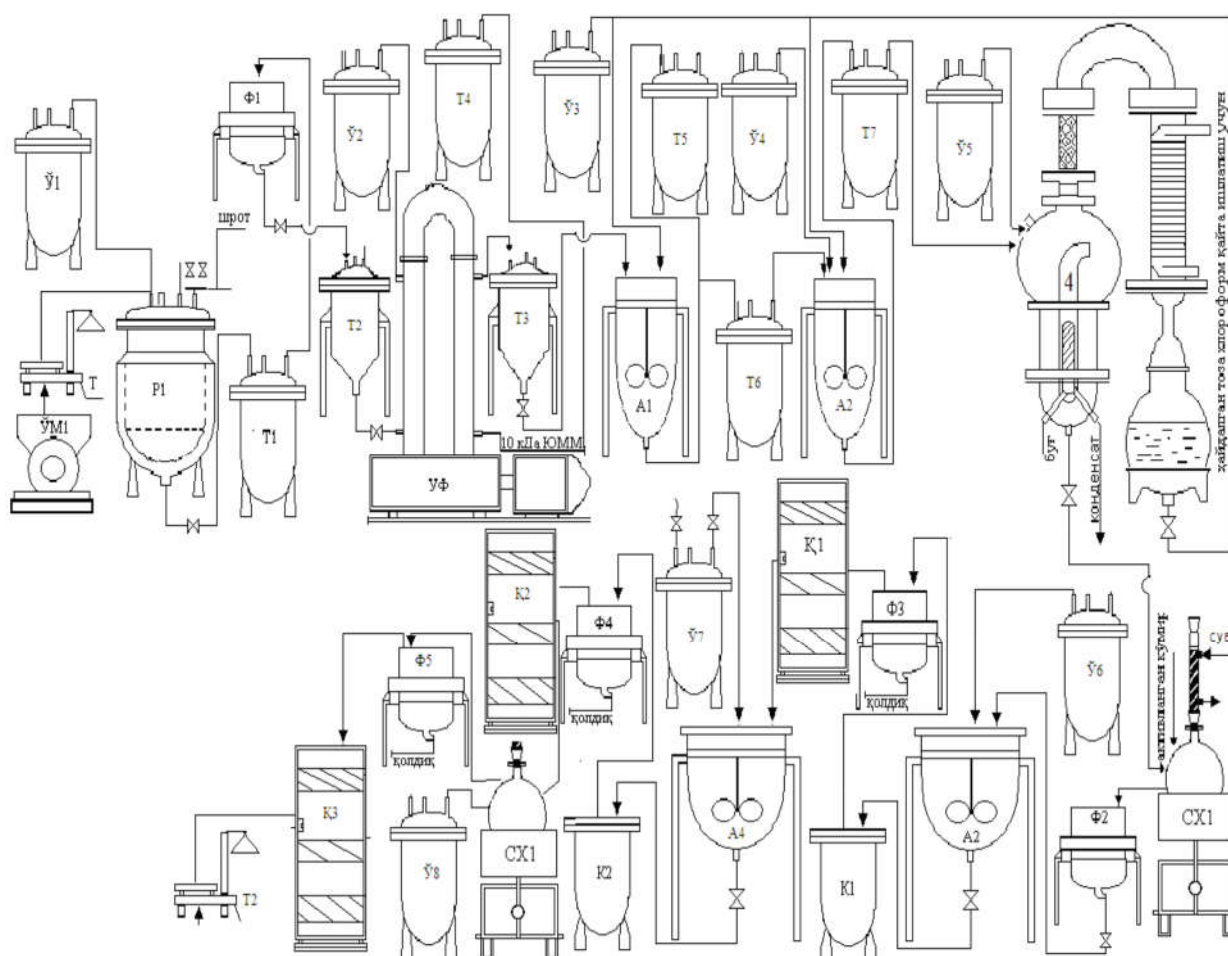
Ликорин гидрохлорид тузини олиш учун қурилган олинган чўкма аралаштиргичли реактор (А4) га солинди ва устига ўлчагич (Ў7)

дан аввалдан тайёрлаб қўйилган хлорид кислотасининг 5% ли эритмасини куйиб, аралаштириб турган ҳолда эритманинг муҳити $pH=1,0-1,5$ га етгунча ишлов берилди ва кристаллизатор (К2) га қўйилиб, 12 соатга музлатгичга қўйилди. Ҳосил бўлган техник ликорин гидрохлориди бўз матоси орқали нутч фильтр (Ф4) да филтрлаб олиб, қуритиш шкафи (ҚШ2) да қуритилди. Олинган техник ликорин гидрохлориди иссиқликка чидамли колба (ИК1) га солиниб устига ўлчагич (Ў8) дан 1:6 нисбатда дистилланган сув қўйилди ва сув ҳаммоми (СХ2)

да қайнатилиб, бўз матоси орқали нутч фильтр (Ф5) да филтрлаб олинди. Олинган ликорин гидрохлорид тузи қуритиш шкафи (ҚШ3) да қуритилди ва тарози (Т2) да тортилганда тоза ликорин гидрохлоридининг чиқиш унуми хомашё массасидаги миқдорига нисбатан 81% ни ташкил этди.

Натижада ликорин гидрохлорид дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш учун махсус бир тизим ишлаб чиқилди (4-расм).

4-расм. Таклиф этилаётган янги технология асосида ликорин гидрохлорид субстанциясини ишлаб чиқаришнинг технологик схемаси



ЎМ1-ўсимлик майдалагич, Т-тарози, Ў1, Ў2...Ў8,-ўлчагичлар, Р1-реактор, УФ-ультрафилтрация қурилмаси, Т1... Т7-тўплагич, А1, А2, А3, А4-аралаштиргичлар, 4-вакуум буғлатиш аппарати, Ф1, Ф2, Ф3, Ф4, Ф5-филтрлар, СХ1-сув ҳаммоми, К1, К2, К3-кристаллизаторлар, Қ1,Қ2,Қ3- қуритиш шкафи.

Таклиф этилаётган ликорин гидрохлориди дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш технологиясини мавжуд усуллардан иқтисодий жиҳатдан самарадорлиги 1 кг ликорин гидрохлориди субстанциясини ишлаб чиқариш учун сарф этилаётган эритувчилар ва реактивлар асосида 1-жадвалда кўрсатилди.

1 кг ликорин гидрохлорид субстанциясини ажратиб олиш учун сарфланадиган керакли хом-ашё ва эритувчилар микдори

Керакли хом-ашё ва эритувчилар номи	Ўлчов бирлиги	Ион алмашиниш усулда	Сувли-спиртли усулда	Таклиф этилаётган янги усулда
		Сарф коэф.	Сарф коэф.	Сарф коэф.
Ўсимлик хом ашёси	кг	600	558	530
Этил спирти 96%	л	70	540	-
Сув	л	3500	500	3500
Сульфат кислота 98%	кг	2	8	10
Катионит КУ-1	кг	3	-	-
Аммиак 25%	кг	10	70	7
Хлороформ	кг	4	90	10
Этил эфири	кг	2	-	-
Хлорид кислота	кг	18	3	1,5
Активланган кўмир	кг	2	2	1
Дистилланган сув	л	7	7	7
Поташ	кг	5	-	-

Бу ишлаб чиқилган тизим асосида ликорин гидрохлорид дори воситаси субстанциясини дастлабки тажриба намуналари ажратиб олинди. Олинган намуналар физик ва кимёвий усуллар билан таҳлил қилинганда фармакопея мақоласи талабларига тўла жавоб бериши аниқланди.

Жадвалдан кўринадики, ликорин гидрохлориди субстанциясини ажратиб олишни янги такомиллаштирилган технологияси ҳар иккала усулга нисбатан кам эритувчидан фойдаланиб, охириги маҳсулот унумини 80% дан ошириш мумкинлиги кўрсатилди. Айниқса, инсон саломатлиги учун хавфли бўлган этил спирти, катионит, поташ каби реактивларнинг умуман ишлатилмаслиги, хлороформни кам

микдорда ишлатилиши олинадиган маҳсулот таннархини арзон бўлишига олиб келади.

Хулоса. Яратилган янги иқтисодий самарадор технология асосида ликорин гидрохлорид дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш учун институт тажриба ишлаб чиқариш корхонасида керакли жиҳоз ва қурилмаларни тузиш ишлари олиб борилди. Нагжада ликорин гидрохлорид дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш учун махсус технологик тарх (тизим) ишлаб чиқилди. Таклиф этилаётган ликорин гидрохлориди дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш технологиясини мавжуд усуллардан иқтисодий жиҳатдан самарадорлиги сарф этилаётган эритувчилар асосида кўрсатилди.

Адабиётлар

1. Садиқов А.З., Сагдуллаев Ш.Ш., Ботиров Р.А. “Совершенствование технологии получения ликорина гидрохлорида из листьев *Ungernia Severtsovii*” // Фармацевтический журнал. 2011 г. - №1. - С. 37-41.
2. Р.А. Ботиров, Б.Ш. Маҳмудова, А.З. Садиқов, Ш.Ш. Сагдуллаев, Н.Д. Абдуллаев, А.А. Вахабов. “Ликорин гидрохлорид субстанциясини такомиллаштирилган технология асосида ишлаб чиқаришни назорат қилиш” // Фармацевтика журнали. 2012. - №2, - Б. 41-43.
3. Р.А. Ботиров, А.З. Садиқов, Ш.Ш. Сагдуллаев, Б.Ш. Маҳмудова, А.И. Саноев. “Северцов омонқораси ўсимлиги экстрактини ультрафилтрация йўли билан тозалаш жараёнини математик режалаштириш усули ёрдамида ўрганиш” // Фармацевтика журнали. 2014. - №2, - Б. 69-73.
4. Садиқов Т., Заторская И.Н., Шакиров Т.Т. Выделение алкалоидов из *Ungernia severtzovii* ионообменным методом. // Химия природ. соед. - Ташкент, 1974. - № 2. - С. 110.
5. Садиқов А.З., Сагдуллаев Ш.Ш., Шакиров Т.Т. Способ получения ликорина гидрохлорида из листьев *Ungernia severtzovii*. // Химия природ. соед. - Ташкент, 1999. - №1. - С. 115.

Р.А. Ботиров, М.А. Азизова

**Янги, иқтисодий самарадор технология асосида ликорин гидрохлорид олишнинг
технологик тизими**

Ликорин гидрохлорид субстанциясини янги, иқтисодий самарадор технология асосида ажратиб олишнинг технологик тархи ишлаб чиқилди. Яратилган янги технологияни мавжуд усуллардан иқтисодий жihatдан самарадорлиги сарф этилаётган эритувчилар асосида кўрсатилди.

Калит сўзлар: Северцов омонкораси, сульфат кислота, экстракция, экстракт, ультрафилтрация, хлороформ, эмульсия, технология, алкалоид, ликорин гидрохлорид, субстанция.

R.A. Botirov, M.A. Azizova

**Technological scheme for obtaining lycorine hydrochloride on the basis of new and
economical effective technology yo**

Technological scheme for obtaining lycorine hydrochloride substance was developed on the bases of a new and economical effective technology. The economic effective technology is differed from other methods by used solvents.

Key words: *Ungernia Severtzovii*, sulfuric acid, extraction, extract, ultra-filtration, chloroform, emulsion, technology, alkaloid, lycorine hydrochloride, substance.