



FARMATSEVTIKA JURNALI  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ



2

2014

**Дилература:**

1. Арифов С.С., Элибоев Э. "Тери ва таносил касалликлари". Тошкент, 1997.-Б. 7-18.
2. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. "Руководство по дерматокосметологии". 2-й том. Москва, 2008.-632 с.
3. А.С.№944308 на изобретение: «Динитратоаквоотрис - 2-метил - 3 окси -4,5 - ди - (оксиметил) пиридино цикк, проявляющий анти атеросклеротические свойства.»
4. Арифов С.С., Арифова М.Х. // Витилиго. Изд-во "O'qituvchi" Ташкент, 2006.-С.49,167.
5. Ходжаева И.А., Назарова З.А. пирацин сақловчи суртма технологиясини ишлаб чиқиш // "Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси" илмий-амалий анжуман материаллари.-19-20 октябрь 2010.-Б. 310-311.
6. Мешиковский А.П. Испытание стабильности и установление сроков годности лекарственных препаратов// Фарматека. - Москва, 2000. - №2. - С.25-34.
7. Рудакова И.П. О рекомендациях ВОЗ по изучению стабильности вопрои зведенных фармацевтических продуктов// Фарматека. - Москва, 1996. -№1. - С. 39-40.

I.A. Khodjaeva, Z.A. Nazarova, A.A. Shabilalov  
**VITILIGO OINTMENT STABILITY VERIFICATION**

This report summarizes the results of the research held to verify the stability of the medication. Qualitative and quantitative indicators of the Vitiligo ointment are up to meet the requirements and standards within two years.

**Keywords:** *Vitiligo, kupir, piratsin, ointment, stability, qualitative indicators, packing.*

И.А.Ходжаева, З.А.Назарова, А.А.Шабилалов

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ МАЗИ ПРОТИВ ВИТИЛИГО**

В данном сообщении приведены результаты исследований по изучению стабильности мази против витилиго. Установлено соответствие качественных и количественных показателей мази от витилиго, предъявляемым требованиям и нормам, в течении двух лет.

**Ключевые слова:** *витилиго, купир, пирацин, мазь, стабильность, качественные показатели, упаковка.*

Тошкент фармацевтика  
 институти

08.05.2014 й  
 қабул қилинди

УДК 547.944

Р.А. Ботиров, А.З. Садиқов, Ш.Ш. Сағдуллаев, Б.Ш. Маҳмудова, А.И. Саноев

**СЕВЕРЦОВ ОМОНҚОРАСИ ЎСИМЛИГИ ЭКСТРАКТИНИ  
 УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИЯ ЙЎЛИ БИЛАН ТОЗАЛАШ ЖАРАЁНИНИ  
 МАТЕМАТИК РЕЖАЛАШТИРИШ УСУЛИ ЁРДАМИДА ЎРГАНИШ**

Северцов омонқораси баргларида олинган экстрактни ультрафилтрация йўли билан тозалаш жараёнини математик режалаштиришини "Лотин квадрат"и усули ёрдамида ўрганилди. Ультрафилтрация жараёнига асосий омилларни таъсири аниқланди. Жараёни олиб бориш учун оптимал шароитлар топилди.

**Калит сўзлар:** *ликорин гидрохлориди, экстракт, эмульсия, ультрафилтрация, керамик мембрана, филтрат, юқори молекулали моддалар, алкалоид.*

Аввалги мақоламизда Северцов омонқораси (Ungernia severtzovii) ер устки кисмидан ликорин гидрохлориди субстанциясини ажратиб олишни такомиллаштирилган технологияси яратилганлиги ҳақида хабар берилган эди [1]. Мақолада экстракция қилиб олинган ўсимлик экстракти таркибидаги юқори молекулар

моддаларни – яъни суюклик-суюклик усули билан алкалоидларни экстракция қилиш жараёнида кучли эмульсия ҳосил қилиб фазаларни ажралишига салбий таъсир қилувчи моддаларни ажратиб олишда Carbosep (Франция) керамик мембранали ALPMA-404-90 (Германия) ультрафилтрация қурилмаси ёрдамида

Омилларнинг қийматдорлигини аниқлаш мақсадида тажрибалар тахлили дисперсион тахлили амалга оширилди.

Бунинг учун уларнинг бошлангич қийматлари аниқланди:

3-жадвал

Ҳисобланган кўрсаткичларнинг қиймати

Дисперсия манбаи	Ҳар бир омилнинг квадрати йиғиндиси	Ҳар бир омиллар гуруҳининг ўртача қиймати	Ҳар бир омилнинг квадрати ўртача йиғиндиси	Дисперсион боғлиқлиги
A	$S_A^2+32025.1$	$SS_A+625.3$	$S_A+312.6$	$F_A+11.75$
B	$S_B^2+32037.3$	$SS_B+638.0$	$S_B+319.0$	$F_B+12$
C	$S_C^2+31817.9$	$SS_C+418.1$	$S_C+209.1$	$F_C+7.9$
Қолдик (хатолик)		$SS_{\text{қолдик}}+53.1$	$S_{\text{қолдик}}+26.6$	
Умумий йиғинди		$SS_{\text{умумий}}+1734.5$		

Топилган F – муносабат қийматлари жадвалда келтирилган Фишер қийматига таққосланди. Агар F – муносабат қийматлари Фишер сонига тенг ёки ундан катта бўлса, у ҳолда шу фактор

таъсири қийматдор бўлади. Демак, бизнинг тажрибалар кўрсаткичларига нисбатан  $F_{\text{жад}} \geq 4,3$  бўлса, у ҳолда 4-жадвалга қараймиз:

4-жадвал

Олинган коэффицентларнинг қийматдорлиги

F муносабат қиймати	Ишораси	$F_{\text{жад}}$ – Фишер қиймати	Шарт бажарилганлиги	Хулоса натижалари
11,7	$\geq$	4,3	Бажарилди	Козф. қийматдор
12,0	$\geq$	4,3	Бажарилди	Козф. қийматдор
7,9	$\geq$	4,3	Бажарилди	Козф. қийматдор

4-жадвалдан кўриниб турибдики, бизнинг тажрибаларда барча омиллар қийматдор бўлиб ва маҳсулот чиқишига ўз таъсирини кўрсатади. Олибборилган тажрибалар орасида омилларнинг  $A_2, B_2, C_3$  кўрсаткичлари таъсирида олинган маҳсулот унуми энг юқори кўрсаткичга эга бўлди. Демак, олинган экстрактни ультрафилтрация қурилмасидан ўтказиш жараёнида экстрактни 550 л/с тезликда ҳаракатланиши, 50°C ҳароратда ва экстрактнинг мембранадан ўтиш тезлиги 35 л/с бўлганда, 89,5% (ликоринни куруқ хом-ашё таркибидаги миқдорига нисбатан), ёки 94,2% (ўсимликдан олинган экстрактдаги ликоринни миқдорига нисбатан) унум билан ликорин алкалоиди сақлаган ҳолда экстрактни эмульсия ҳосил қиладиган юқори молекулали моддалардан тозалаш мумкинлиги тажрибалар

асосида аниқланди.

Экстрактдан ишқорлаб, алкалоидлар йиғиндисини хлороформга ўтказишда хлороформ:экстракт нисбатининг жараёнга таъсири ўрганилди. Бунинг учун тўртта колонкага 10л. дан экстракт олиниб, аммиакнинг 25 % ли эритмаси билан эритма муҳити pH 10-12 га етгунча ишқорланди ва 1:4 нисбатда (2,5 л) хлороформ солиниб, 10 дақиқа аралаштирилди ва тиндиришга қўйилди. Иккинчи колонкага 1:6, учинчисига 1:8, ва тўртинчисига 1:10 нисбатларда хлороформ солиниб, икки фазага тўлиқ ажралиши кузатилди. Олинган хлороформли ажратма таркибидаги ликориннинг миқдори аналитик усуллар билан текшириб борилди. Кузатиш натижалари қуйидаги жадвалда келтирилган.

5-жадвал

Хлороформ ва экстракт нисбатларини икки фазага ажралишига таъсири

№	Хлороформ ва экстракт нисбатлари	Ажралишга кетган вақт, дақиқа	Экстракциялар сони	Ликориннинг хом-ашёдаги миқдорига нисбатан чиқими %
1	1:4	15	5	87
2	1:6	17	5	86,5
3	1:8	20	5	86
4	1:10	30	6	85

фойдаланиш тавсия қилинган эди. Тажрибалар ёрдамида тешиклари ўлчами 10кДа га тенг бўлган керамик мембраналардан филтрлаш учун фойдаланилганида ўсимлик экстрактдан алкалоидларни суюқлик-суюқлик экстракцияси жараёнида эмульсия ҳосил бўлмаслиги аниқлаб олинган эди.

Ўсимлик экстрактини ультрафилтрлаш усули билан тешиклари ўлчами 10кДа бўлган мембраналар ёрдамида юқори молекулали эмульсия ҳосил қилувчи моддалардан ажратиб олиш жараёнига таъсир кўрсатувчи асосий омилларни оптимал қийматларини аниқлаш ва филтрлаш жараёнини ўтказишни оптимал шароитини топиш учун жараённи математик режалаштиришда “Лотин квадрати” усулидан фойдаландик [2]. Математик режалаштиришнинг параметри сифатида ликорин алкалоидини очик хавода қуритилган ўсимлик массасига нисбатан чиқими олинди. Математик режалаштириш учун биз учта асосий жараёнга таъсир қилувчи омилларни танлаб олдик. Биринчи омил – керамик мембрана филтрлари ичида экстрактнинг ҳаракатланиш

тезлиги (А), иккинчи омил - ультрафилтрация қурилмасидан экстрактни ўтиш жараёнидаги харорат (В), учинчи омил - ўлчамлари 10 кДа дан кичик массага эга бўлган моддаларни мембрана тешикларидан ўтиш тезлиги (С). Омилларни текшириш учун олинган асосий қийматлар қуйида келтирилган:

А- экстрактнинг ҳаракатланиш тезлиги;  
 $A_1=500$  л/с,  $A_2=550$  л/с,  $A_3=600$  л/с.

В- ультрафилтрация жараёнидаги харорат;  
 $B_1=40$  °С,  $B_2=50$  °С,  $B_3=60$  °С.

С- экстрактнинг мембрана тешикларидан ўтиш тезлиги;

$C_1=25$  л/с,  $C_2=30$  л/с,  $C_3=35$  л/с.

Тажрибаларни олиб бориш учун олинган ўсимлик экстракти юқори молекулали моддалардан тозалаш учун ультрафилтрация қурилмасидан ўтказилди. Мембраналардан ўтган филтрат олиниб, таркибидаги ликорин алкалоидининг миқдори аналитик усуллар билан текширилди [3]. Олинган натижаларни “лотин квадрат” и усули бўйича математик моделлаштириш учун қуйидагича режа тузиб олинди:

1-жадвал

Тажрибалар учун танланган режа кўриниши

В	А			Т <sub>ij</sub> йиғинди
	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	a <sub>3</sub>	
b <sub>1</sub>	C <sub>1</sub> y <sub>1</sub>	C <sub>2</sub> y <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> y <sub>3</sub>	B <sub>1</sub>
b <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> y <sub>4</sub>	C <sub>3</sub> y <sub>5</sub>	C <sub>1</sub> y <sub>6</sub>	B <sub>2</sub>
B <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> y <sub>7</sub>	C <sub>1</sub> y <sub>8</sub>	C <sub>2</sub> y <sub>9</sub>	B <sub>3</sub>
Т <sub>ij</sub> йиғинди	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	

Тажрибалар икки мартадан такрорланиб куйидаги жадвалда келтирилган. ўртача қийматлари олинди. Олинган натижалар

2-жадвал

Олиб борилган тажриба натижалари

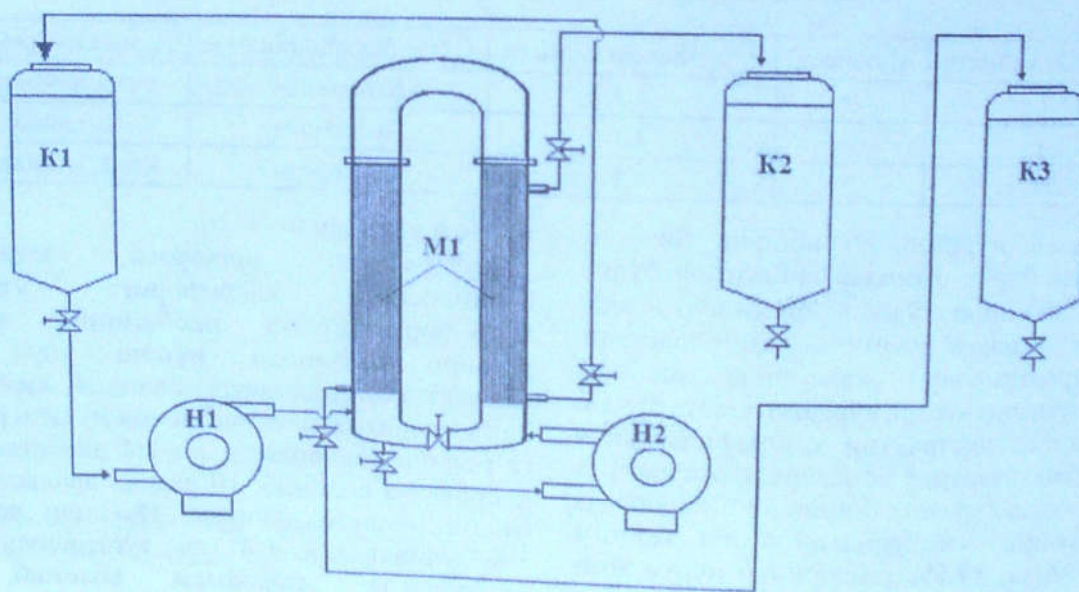
В	А			Т <sub>ij</sub> йиғинди	Ўртача қиймат
	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>		
B <sub>1</sub>	45,6	68,3	67,7	181,6	60,5
B <sub>2</sub>	50,9	89,5	65,3		
B <sub>3</sub>	48,6	48,3	47,4		
Т <sub>ij</sub> йиғинди	145,1	206,1	180,4	144,3	48,1
Ўртача қиймат	43,4	68,7	60,1	$T = \sum_{i=1}^n T_{i,j} = 531,6$ $S^2 = 33134,3$	
С омил	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>		
Т <sub>ij</sub> йиғинди	159,2	166,6	203,8		
Ўртача қиймат	53,1	55,5	68,6		

5-жадвалдан кўринадики, юқори молекулали моддалардан тозаланган экстрактдаги алкалоидлар йиғиндисини хлороформга ўтказиш жараёнида эмульсия ҳосил бўлмаганлиги сабабли, хлороформ миқдори камайтирилганда ҳам фазаларга ажралишга қисқа вақт сарфланди. 1:4, 1:6, 1:8 нисбатларда олинганда ажралишга сарф бўлган вақтнинг катта фарқ қилмаслиги ўрганилди.

Тажриба қисми. 50кг Северцов омонқораси ўсимлиги баргларини (ликориннинг очик ҳавода қуритилган хом-ашё массасига нисбатан миқдори 0,24%) 0.5% ли сульфат кислотаси эритмаси билан экстракция қилиб олинди. Экстракт нутч фильтр орқали филтрлаб олинди. Филтрлаб олинган умумий миқдори 210л га тенг бўлган экстрактни эмульсия ҳосил қилувчи юқори молекулали моддалардан тозалаш учун тешиклари ўлчами 10кДа га тенг бўлган керамик

мембранали ультрафилтрация қурилмасидан фойдаланилди (схема 1). Экстрактдан 100л олиниб, ультрафилтрация қурилмасининг 120л сиғимли колонкасига куйилди. Биринчи насос (Н1) ёрдамида экстракт керамик мембраналар (М1) жойлашган колонкаларга тўлдирилди. Колонкалар ичида экстракт 550л/с тезликда насос (Н1) ёрдамида ҳаракатлантирилди. Шундан сўнг иккинчи насос (Н2) ёрдамида экстрактни мембраналардан ўтиш тезлиги 35л/с бўлиши таъминланди. Ультрафилтрация қурилмасидаги экстрактнинг ҳарорати 50°C да ушлаб турилди. Колонкада экстрактни камайиши билан яна қолган экстрактдан қуйиб турилди. Филтрланган экстракт (К2) таркибидаги ликориннинг миқдори 89.5% ни (ликоринни қуруқ хом-ашё таркибидаги миқдорига нисбатан), ташкил этди.

Схема - 1



Экстрактни ультрафилтрация қурилмасидан ўтказиш схемаси  
 К1-экстракт учун колонка, К2- экстрактнинг адекват қисмини йиғиш учун колонка, К3-экстракт қолдиқ қисмини йиғиш учун колонка, Н1- биринчи насос, Н2- иккинчи насос, М1- керамик мембраналар

Тозаланган экстракт муҳити рН 10-12 га етгунча 25% ли аммиак эритмаси билан ишқорланди, сўнгра 1:8 нисбатда (27.5л) 5 марта хлороформга алкалоидлар экстракция қилиб олинди. Олинган жами 137.5л хлороформли экстракт 25л қолгунча қуюлтирилиб, 3.5л 10% ли сульфат кислотаси қўшиб турилган ҳолда 50-60°C ҳароратда, вакуум остида хлороформ қолмагунча ҳайдалди. 3.5л экстракт 1,0% активланган кўмир қўшиб аралаштириб

турилган ҳолда, 20 дақиқа давомида қайнатилди ва филтрлаб олинди. Тозаланган филтрат совутилиб, муҳити рН 10-12 етгунча 25% ли аммиак эритмаси билан совутиб ҳамда аралаштириб турилган ҳолда ишқорланди ва музлатгичга қўйилди. Ҳосил бўлган алкалоидлар чўкмаси филтрлаб олинди, қуритилди ва 98.4г техник ликорин олинди.  
 Асос ҳолдаги 98.4г ликорин алкалоидни гидрохлорид тузини олиш учун хлорид

кислотасининг 5% ли эритмаси билан аралаштириб турган ҳолда эритманинг мухити рН 1.0-1.5 га етгунча ишлов берилди ва музлатгичга қўйилди. Ҳосил бўлган техник ликорин гидрохлориди филтрлаб олинди ва қурилди. Техник ликорин гидрохлориди дистилланган сувда 1:6 нисбатда қайнатилиб, қайта кристалланди. Тоза ликорин гидрохлоридининг чиқиш унуми 92.4г ёки ўсимлик хом-ашёси массасидаги микдорига нисбатан 77% ни ташкил этди.

**Хулоса.** Олиб борилган изланишлар натижасига кўра, Северцов омонқораси ер устки қисмидан олинган экстрактни эмульсия ҳосил қилувчи юқори молекулали моддалардан

ультрафилтрация қурилмасида тозалашда, экстрактнинг тезлиги, ультрафилтрация жараёнидаги ҳарорат, экстрактнинг мембрана тешиқларидан ўтиш тезлиги каби омилларнинг таъсири “Лотин квадрати” математик режалаштириш усули орқали аниқланди. Ультрафилтрация қурилмаси ёрдамида филтрлаш орқали эмульсия ҳосил қиладиган юқори молекулали моддалардан тозаланган экстрактдаги алкалоидлар йиғиндисини хлороформга ўтказиш жараёнида эмульсия ҳосил бўлмаганлиги сабабли хлороформ микдори камайтирилганда ҳам фазаларга ажралишга кам вақт сарфланиши аниқланди.

#### Адабиётлар:

1. Садиков А. З., Сағдуллаев Ш. Ш., Ботиров Р. А. Совершенствование технологии получения ликорина гидрохлорида из листьев *ungernia Severtsovii* // Тошкент, Фармацевтика журнали. – 2011. – № 1. – Б. 37-41.
2. Казаков В.Ю. Планирование и организация эксперимента: Учебно-методическое пособие. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2008. – 96 с.
3. Р. А. Ботиров, Б. Ш. Маҳмудова, А. З. Садиков, Ш. Ш. Сағдуллаев, Н. Д. Абдуллаев, А. А. Вахабов. Ликорин гидрохлорид субстанциясини такомиллаштирилган технология асосида ишлаб чиқаришни назорат қилиш. – // Тошкент, Фармацевтика журнали. 2012. № 2, - Б. 41-43.
5. Махмудова К.А., Назирова Я.К., Хаитбаев А.Х. Разработка оптимальных комбинаций вспомогательных веществ геля тауферона путем математического моделирования (планирования) эксперимента // Сб. тез. международ. науч. конф. «Актуальные проблемы развития биоорганической химии», Ташкент-2013. - С.126-127.
6. Махмудова.К.А., Назирова Я.К. Тауферон гели таркибини математик моделлаштириш // «Фармацияда фан, таълим ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» илм.-амалий анж.материаллари, -Тошкент-2013.-201-203 Б.

## R.A. Botirov, A.Z. Sadikov, Sh.Sh. Sagdullaev, B.Sh. Mahmudova, A.I. Sanoev MATHEMATICAL MODELLING OF ULTRAFILTRATION OF UNGERNIA SEVERTZOVII LEAVES EXTRACT

The process of ultrafiltration of an extract from *Ungernia Severtzovii* leaves had been investigated using mathematical modeling of the experiment (Latin square). The influence of the basic factors on the filtration process was displayed. The optimal conditions for process development were revealed.

**Key words:** licorine hydrochloride, extract, emulsion, ultrafiltration, ceramic membrane, filtrate, high molecular substances, alkaloid.

## Р.А. Ботиров, А.З. Садиков, Ш.Ш. Сағдуллаев, Б.Ш. Махмудова, А.И. Саноев МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ УНГЕРНИИ СЕВЕРЦОВА

Изучен процесс ультрафилтрации экстракта из листьев унгернии Северцова методом математического моделирования эксперимента (Латинский квадрат). Выявлено влияние основных факторов на процесс филтрации. Найдены оптимальные условия ведения процесса.

**Ключевые слова:** ликорина гидрохлорид, экстракт, эмульсия, ультрафилтрация, керамическая мембрана, филтрат, высокомолекулярные вещества, алкалоид.

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

27.03.2014 й.  
қабул қилинди