

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**САЛИХОВ ФАРХАД ДАНИЯРОВИЧ**

**МУМИЁ АСИЛ КАПСУЛАСИНИНГ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ**  
**ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА СТАНДАРТЛАШ**

**15.00.01 – дори технологияси**  
**15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия**

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

**Тошкент – 2022**

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

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

**Content of the abstract of doctor of philosophy dissertation (PhD)**

**Салихов Фарход Даниярович**

Мумиё асил капсуласининг технологиясини ишлаб чиқиш ва стандартлаш..... 3

**Салихов Фарход Даниярович**

Разработка технологии и стандартизации капсул мумиё асил ..... 21

**Salikhov Farhod Daniyarovich**

Development of technology and standardization of capsules mumiyo asil ..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works..... 42

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**САЛИХОВ ФАРХАД ДАНИЯРОВИЧ**

**МУМИЁ АСИЛ КАПСУЛАСИНИНГ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ**  
**ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА СТАНДАРТЛАШ**

**15.00.01 – дори технологияси**

**15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия**

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

**Тошкент – 2022**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.1.PhD/Far47 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгаш веб саҳифаси (www.pharmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар:

**Аминов Сабирджан Нигматович**

кимё фанлари доктори, профессор

**Раҳматуллаева Мавжуда Мамагаировна**  
фармацевтика фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

**Ганиева Хилола Гайратовна**  
фармацевтика фанлари доктори

**Искандарова Шохиста Фехрузовна**  
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

ЎзР ССВ ҳузуридаги “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази” ДУК

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли илмий кенгашнинг 2022 йил «3» март соат 15<sup>00</sup> даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (20 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2022 йил «14» 02 куни тарқатилди.  
(2022 йил «14» 02 даги 29 рақамли реестр баённомаси).



**К.С. Ризаев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, т.ф.д.

**Ё.С. Кариева**

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

**Ф.Ф. Урманова**

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

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, инсон организмда микро- ва макронутриентлар сақлаган маҳсулотларни танқислиги туфайли гипертония, анемия, атеросклероз, диабет, таянч-ҳаракат, меъда-ичак ва эндокрин тизими хасталиклари, моддалар алмашинувининг бузилиши билан боғлиқ бўлган касалликларнинг тобора ортиб бориши кузатилмоқда. Шунинг учун таркибида микро- ва макроэлементлар сақлаган, адаптоген таъсирга эга дори воситалар ва биологик фаол қўшимчалар технологиясини яратиш, замонавий физик-кимёвий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш, уларнинг биологик фаоллигини ва безарарлигини исботлаш фармацевтика соҳасида муҳим аҳамият касб этади.

Ҳозирги кунда жаҳонда фармацевтика саноатини ривожланишида янги технологиялар, асбоб-ускуналарни қўллаган ҳолда табиий хомашёларнинг кимёвий таркибини ўрганиш, ёт моддалардан тозалаш, улар асосида дори препаратлар ва биологик фаол қўшимчаларни яратиш, стандартлаш ишларини амалга оширишга қаратилган тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада маҳаллий табиий хомашёлар таркибидаги биологик фаол моддаларни миқдорий таҳлилини ўтказиш, улар асосида олинган дори воситаларнинг мақбул технологияларини ишлаб чиқиш, сифат кўрсаткичларини аниқлаш ва сақланиш муддатларини белгилашга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикада сўнги йилларда соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар натижасида аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантириш ҳамда сифатли, самарадор дори воситалари ҳамда биологик фаол қўшимчалар билан таъминлаш бўйича илмий изланишлар олиб борилиб, муайян натижаларга эришилмоқда. 2020 – 2024 йилларда Ўзбекистон Республикасининг фармацевтика тармоғини ривожлантириш Концепциясининг тўртинчи бобида «...Ўсимликлар, микроорганизмлар ва ҳайвонлардан фармацевтика тармоғида фойдаланишга мўлжалланган биологик фаол моддалар олишнинг янги технологияларини ишлаб чиқиш...»<sup>1</sup> га қаратилган муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, маҳаллий табиий хом ашёларни қўллаш имкониятларини кенгайтириш, уларни сифат меъёрларини белгилаш, ҳамда халқаро талабларга мувофиқ уйғунлаштириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон «Дори воситаларни ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532 сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2018 йил 12 октябрдаги ПҚ-3968 сон «Ўзбекистон Республикасида халқ таъбири соҳасини тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2020 йил 10 апрелдаги ПҚ-4668-сон «Ўзбекистон Республикасида халқ таъбирини ривожлантиришга доир

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 30 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси фармацевтика тармоғида ислохотларни чуқурлаштиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-4554-сон қарори

қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» қарорлари ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Диссертация тадқиқотида объект сифатида қўлланилган мумиё хомашёсини тозалаш, унинг асосида қаттиқ ва юмшоқ дори шакллари таркибини танлаш, технологияси ва стандартлаш усуллари ишлаб чиқиш, фармакологик хусусиятларини ўрганиш ҳамда уларни тиббиёт амалиётига жорий этишда республикаимизнинг етакчи олимлари О.Ш.Шокиров, Р.Л.Хазанович, С.И.Искандаров, Н.М.Мажидов, С.Н.Аминов, М.У.Усуббаев, З.А.Назарова, Х.М.Юнусова, Л.А.Хабибуллаева, М.Мамаджанов, У.А.Асқаров, Р.М.Мўминова, Х.У.Алиев, Л.М.Салиева ва уларнинг шогирдларининг илмий ишлари алоҳида аҳамиятга эга.

Дунё миқёсида мумиёни таркиби, тозалаш усуллари, структура - механик хосаларини ўрганиш бўйича Б.К.Корчубеков, А.А.Алтымшев, Л.Н. Фролова, Т.Л. Киселева, Б.А. Бурдыкин, А.В. Мельник, Ф.С. Бугаев, Д.В. Компанцев, А.Н. Сливкин, В.А. Козлов, А.Н. Корзунова, Ю.Н. Нуралиев, П.П. Денисенко, J. Sidney, N.A. Trivedi, T. Enkh-Oyun, Ns. Tsatsralt, J. Bayarmaa, P. Mittal Mohd, Shadab, A. Anupma, K. Pant, K. Pant, B. Singh, N. Thakur, M. Дехган, А.Ш. Фарадонбе ва бошқа олимлар томонидан олиб борилган тадқиқотлар аҳамиятлидир.

Ушбу диссертация ишида мумиё сақлаган хомашёларни электрогидроимпульсли экстракция усулида суюқ экстрактини олиш, вакуум инфрақизил нур таъсирида қуритиш, унинг асосида капсула шаклидаги биологик фаол қўшимчасининг технологияси ҳамда стандартлаш усуллари ишлаб чиқиш, фармакологик таъсирини ўрганиш, тиббиёт амалиётига жорий этиш бўйича олиб борилган биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Маҳаллий доривор ўсимликлар ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситалари яратиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** маҳаллий мумиё хомашёсидан тозаланган қуруқ экстракт олишнинг юқори самарали технологиясини ишлаб чиқиш ҳамда олинган қуруқ экстракт асосида мумиё асил капсуласининг мақбул технологияси ва стандартлаш усуллари яратишдан иборат.

**Тадқиқот вазифалари:**

мумиё хомашёси (мумиё тоши)дан тозаланган мумиё қуруқ экстракти (мумиё субстанцияси) олишнинг самарали ва сифатли усулини ишлаб чиқиш;

олинган қуруқ экстрактининг физик кимёвий ва технологик хосаларини ўрганиш ҳамда мақбул стандартлаш ва сифат назорати усуллари ишлаб

чиқиш;

меъёрий хужжатлар талабларига жавоб берадиган тозаланган мумиё асосида капсула шаклидаги биологик фаол кўшимчани олиш учун мақбул технология ишлаб чиқиш;

мумиё асил биологик фаол кўшимчанининг биофармацевтик кўрсаткичларини ҳамда фармакологик хоссалари ва безарарлигини ўрганиш;

таклиф этилган биологик фаол кўшимчанинг сифат кўрсаткичларини баҳолаш;

тозаланган мумиё куруқ экстракти ва унинг асосида олинган мумиё капсулаларини турли бирламчи қадоқларда ҳамда шароитларда барқарорлигини аниқлаб, яроқлилиқ муддатини белгилаш;

олинган натижалар асосида тозаланган мумиё ҳамда капсула шаклидаги биологик фаол кўшимча учун меъёрий хужжатларни тасдиқлаш ҳамда тиббиёт амалиётига жорий қилиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида мумиё хомашёси, тозаланган мумиё кукуни (субстанцияси) ва ёрдамчи моддалар ҳамда мумиё кукуни асосида олинган капсула шакли олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** мумиё хомашёларидан тозаланган куруқ экстракт олиш, тозаланган мумиё асосида капсула шаклидаги биологик фаол кўшимчанинг технологияси ва сифат кўрсаткичларини ишлаб чиқиш, стандартлаш, яроқлилиқ муддатини ҳамда сақлаш шароитларини белгилаш, тиббиёт амалиётига жорий этишдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотларни амалга оширишда замонавий технологик (электрогидроимпульсли экстракция, вакуум инфрақизил нурли қуритиш), кимёвий, физикавий (ИҚ спектроскопия) ва физик-кимёвий (юқори самарали суюқлик хроматографияси), биофармацевтик (айланма кажава), фармакологик (ўткир захарлилиги ва ўзига ҳос таъсири), клиник таҳлил усулларида фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор мумиё субстанциясини олишда электрогидроимпульсли каттик фазали экстракция, ультрафилтрация, тозаланган суюқ экстрактни буғлатиш, концентранган қуюқ экстрактни вакуум инфрақизил нур таъсирида қуритиш босқичларидан иборат юқори самарали, куруқ экстрактдаги барча биофаол моддалар комплексини сақлаб қолиш имконини берадиган янги технология ишлаб чиқилган;

мумиё субстанцияси таркибидаги аминок-, ёғ- ва гумин кислоталарининг миқдори ва экстракция жараёнининг оптимал шароитлари аниқланган;

мумиё субстанцияси таркибидаги витамин D<sub>3</sub> миқдорини аниқлашни юқори самарали суюқлик хроматографияси усули ишлаб чиқилган;

илк бор ёрдамчи моддалар аэросил ва кальций дигидрофосфатларни қўллаб, капсула шаклидаги биологик фаол кўшимчани мақбул таркиби ва технологияси ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижаси** қуйидагилардан иборат:

тозаланган мумиё кукунини ҳамда капсула шаклидаги биологик фаол кўшимчани сақланиш шароитлари ва яроқлилиқ муддати асосланган;

биостимулловчи, адаптоген таъсирга эга субстанция ҳамда капсула шаклидаги биологик фаол қўшимча учун меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган ва тасдиқланган;

тозаланган мумиё ишлаб чиқиш учун саноат регламенти тузилган ва тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончилиги.** Тадқиқотларда олинган натижаларнинг ишончилилик даражаси замонавий физик-кимёвий, технологик, биофармацевтик, фармакологик ва статистик таҳлил усуллардан фойдаланилганлиги ҳамда саноат миқёсида синовдан ўтказилганлиги билан белгиланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти мумиё хомашёсини тозалаш жараёнида замонавий электрогидроимпульсли қаттиқ фазали экстракция, концентранган қуюқ экстрактни вакуум инфрақизил нур таъсирида қуритиш билан олинган тозаланган мумиё дори воситасидан капсула шаклидаги биологик фаол қўшимчани олиш технологиясининг илмий асосланганлиги ҳамда уларнинг сифатини баҳоловчи замонавий стандартлаш усулларни ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти маҳаллий ишлаб чиқарувчи МЧЖ «PHARM ENGINEERING» корхонасининг ишлаб чиқариш майдонида тозаланган мумиё ва «АСР мумиё асил» капсулалари саноатда серияли ишлаб чиқарилиши ўзлаштирилганлиги, тиббиёт амалиётида қўллашга жорий этилганлиги билан изоҳланиб, биостимулловчи ва адаптоген дори воситалари ва БФҚлар ассортиментини кенгайтириш учун хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Мумиё асил капсуласининг технологиясини ишлаб чиқиш ва стандартлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

тозаланган мумиё субстанцияси учун корхона фармакопея мақоласи «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Ўз–2217941-1575-2017) ва тиббиётда қўллашга рухсат этилган (гувоҳнома № DV/M.00043/02/15). Натижада, маҳаллий табиий хомашё бўлган дори субстанциясини ишлаб чиқариш имконини берган;

«АСР мумиё асил» биологик фаол қўшимча учун Техник шартлар (Ts 26179137-09:2020) ҳамда уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома (ТИ 26179137-09:2020) Ўзбекистон Республикаси санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги хизмати томонидан тасдиқланган. Натижада, «PHARM ENGINEERING» МЧЖда капсула шаклидаги биостимулловчи, адаптоген биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш имконини берган;

ўтказилган клиник олди синовлар натижасида «АСР мумиё асил» капсулалари учун специфик фармакологик фаоллиги исботланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Натижада биостимулловчи, адаптоген фаолликга эга ва безарар биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш имконини берган;



тозаланган мумиё субстанцияси учун саноат регламенти ҚҚ «REMEDY GROUP» МЧЖ билан ҳамкорликда ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (ПР 42 Уз-03873/22175941-2233-2016). Натижада, биостимулловчи, адаптоген таъсирга эга дори воситасини корхонада ишлаб чиқариш имконини берган. таъминлаган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 та ҳалқаро ва 2 та республика илмий – амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларни чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 3 та мақола, жумладан 2 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган ва Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлиги томонидан 1 та фойдали моделга патент олинган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, 4 та боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

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

Диссертациянинг «**Мумиё ва унинг асосида дори шакллари технологиясини ишлаб чиқиш ва стандартлаш муаммолари**» номли адабиётлар шарҳида мухтасар тарзда мумиёнинг келиб чиқиши, тозалаш усуллари, кимёвий таркиби, дори шакллари ҳамда стандартлаш усуллари ҳақидаги адабиётлар таҳлил қилинган ва тегишли хулосалар чиқарилган. Энг муҳими адабиётлар шарҳини кенгайтирилган варианты асосида “Мумиё” деб номланган монография чоп этилган.

Диссертациянинг «**Мумиё субстанцияси олиш технологиясини такомиллаштириш**» деб номланувчи иккинчи бобида илк бор мумиё хомашёсини майдалаш жараёнида частотаси 100-130 гц ва кучланиши 50 кВ бўлган электрик гидроимпульслардан фойдаланилган. Майдалашни самарали кечиши ва тез содир бўлиши учун мақбул шароит танланган. Майдалаб олинган мумиёнинг сувли эритмаси филтраб тозаланган, филтрат мумиё концентрацияси 16-20% бўлгунча 60-65°C ҳароратда буғлатиб концентрланган.

Тозаланган мумиё асилнинг қуюқ экстрактини қуритиш учун биринчи

марта инфрақизил вакуум қуритгич аппарати ишлатилган. Бу қуритма МЧЖ “Remedy Group” кўшма корхонасида жойлашган бўлиб, унинг қуритиш камерасининг ҳажми 9м<sup>3</sup> (3,8x2,2 м); камерага 0,80 атм вакуум берадиган сув насоси ўрнатилган. Қуритиш вакуум остида инфрақизил нур таъсирида амалга оширилади. Бунда қуритиш давомийлиги мавжуд усулларга қараганда 5-6 марта паст; яқуний қимматбаҳо тозаланган мумиё асилнинг йўқотилиши ва бузилишининг олди олинган.

Таъкидлаш лозим, бу янги усулда майдаланган ва қуритилган мумиё асил жигарранг (эски усулда қора рангда), сувли эритмасининг рН қиймати 7,4 га тенг (эски усулда рН=9,1) бўлган. Олинган мумиё асил субстанциясининг ўткир ҳиди ва таҳир мазаси борлиги ҳамда юқори нам тортиш хусусиятига эга эканлигини, шунингдек, фармакологлар тавсиясини инobatга олиб, муаллиф мумиё кукунидан 150 мг дозадаги мумиё асил капсуласининг технологиясини ўрганиш, оптимал таркиб ва технология аниқлангандан сўнг унинг чинлиги ва стандартлаш усулларини яратишни олдига мақсад қилиб олган.

Учинчи боб «**Такимиллаштирилган усулда олинган тозаланган мумиёнинг сифат назорати усулларини ишлаб чиқиш**» деб номланган бобида тадқиқотчи субстанция таркибидаги амина-, ёғ-, ва гумин кислоталар ҳамда витамин D<sub>3</sub> ва минерал моддаларнинг максимал миқдорини баҳолаш билан сифатини назорат қилиб борган. Бунинг учун замонавий спектроскопик ва хроматографик таҳлил усуллардан фойдаланган.

Тўртинчи боб «**Мумиё субстанцияси асосида оптимал таркибли ва илмий асосланган капсула дори шаклини ишлаб чиқиш**» деб номланиб, мумиё асил - 150 мг капсулаларининг таҳлили ва валидациялаш усуллари ҳақидаги маълумотлар берилган. Фармакологик ва клиник тадқиқотлар мумиёнинг капсулаланган дори шаклидаги терапевтик дозаси 150 мг эканлигини кўрсатди. Бу миқдор ўрта ҳисобда 0,24 см<sup>3</sup> эгаллаши аниқланди. Мумиё капсуласининг оптимал таркибини аниқлаш мақсадида мумиёнинг турли ёрдамчи моддалар билан аралашмасининг технологик кўрсаткичлари аниқланди. Олиб борилган тадқиқотлар аэросил қўшилган композиция сочилувчанлик ва нам ютиш хусусиятлари бўйича кескин ижобий натижа берганини кўрсатди. Бундан ташқари, бу таркибнинг сочилувчан зичлиги зичланишдан аввалги ҳолатидаги натижалари ҳамда зичлангандан сўнгги ҳолатидаги натижалари яқин қийматларга эга бўлиб, бу эса транспортировка ва сақлаш вақтида массанинг зичланишига олиб келмаслигидан далолат беради.

Кейинги тадқиқотлар мумиё билан турли ёрдамчи моддалар билан олинган композицияларнинг нам ютиш хусусиятини сочилувчанликка боғлиқлиги ўрганилди. Олинган натижалар аралашмалардаги намлик миқдори ортиши билан уларнинг сочилувчанлиги тушиб боришини кўрсатди. Турли тўлдирувчилар билан тўлдирилган мумиё капсулаларидан мумиё ажралиб чиқиш тезлигини “айланма кажава” усулида аниқланди. Тажриба шароитлари: эритувчилар – тозаланган сув, ошқозон ширасининг модели (300 мл), кажаванинг айланиш тезлиги – 100 ай./дақ., ҳарорат (37±2)°С.

Эритмага ўтган мумиё миқдори фотоэлектроколориметрик усулда (ФЭК-56М), эритма қатлам қалинлиги 10 мм кюветада, №3 светофильтр ва

400±5 нм тўлқин узунлигида аниқланди.

Дори ишлаб чиқариш корхоналарида дори моддасини технологик ишлангандан сўнг унинг сифат кўрсаткичларини аниқлаш ишлаб чиқарилаётган дори шаклини сифатли бўлишини таъминлайди. Дори шаклидан фармакологик фаол моддани экспресс аниқлаш усулларида бири фотоэлектроколориметрия усулидир.

Мумиё асил - 150 мг капсулалари фотоэлектроколориметрик (ФЭК-56М) усулида таҳлил қилинган. Битта капсуладаги мумиёнинг миқдори капсуланинг ўртача массаси бўйича ҳисобланганда 0,1400-0,1650 г атрофида бўлган.

Таклиф қилинган усулни валидациялаш орқали мумиё асил – 150 мг капсуласи миқдорий таҳлил усулининг чизиқлилиги, такрорланувчанлиги, қайтарувчанлиги, ишончилиги каби кўрсаткичлар аниқланган.

### **Мумиё субстанцияси олиш технологиясини такомиллаштириш**

Мумиё сақлаган хомашёлардан мумиё субстанциясини олиш технологияси хомашё таркибидаги фойдали органо-минерал таркибини сувда яхши эрувчанлигига асосланган. Хомашё гетероген тузилишга эга бўлганлиги учун сув билан тўлиқ сатҳ юзасида таъсирлашмайди. Бу ҳодиса руда таркибидаги қимматли хомашё қолиб кетишига ҳамда экстракция жараёнини узоқ вақт давом этишига олиб келади. Мумиё рудаларини экстракция қилиш, экстрактни буғлатиш ва қуриштиришни амалга оширишда илмий асосланган ускуналарни тўғри танлаш қуруқ экстрактдаги барча биофаол моддалар комплексини сақлаб қолиш имконини беради.

Буни инобатга олган ҳолда мумиё сақлаган рудалардан тайёр дори шакллари олишда ишлатиладиган қуруқ тозаланган мумиё экстрактини олиш усули таклиф этилди.

Қуруқ тозаланган мумиё экстрактини олиш технологик схемаси қуйидаги босқичларда амалга оширилади: электрогидроимпульсли қаттиқ фазали экстракция, ультрафилтрация, олинган тозаланган суюқ экстрактни буғлатиш, концентрланган қуюқ экстрактни вакуум инфракизил нур таъсирида қуриштириш.

Мумиё рудаларини экстракция қилишни оптимал шароитларини аниқлашда экстрактив моддалар таркибидаги органик (амино кислоталар, боғланган ҳамда боғланмаган), ёғ кислоталари, гумин кислоталар, витамин D<sub>3</sub> ) ва минерал моддаларни максимал миқдорларини баҳолаш билан олиб борилди. Бунда электрогидроимпульсли қаттиқ фазали экстракцияни олиб боришдаги ҳарорат, хомашёни экстрагентга бўлган нисбати, экстракция вақти ва қайта экстракция сони аниқланди.

Витамин D<sub>3</sub> миқдори янги ишлаб чиқилган ЮССХ усулида аниқланди.

Экстракция жараёнида экстрагент сифатида сувдан фойдаланилди. Мумиё рудаларини майдаланилганлик даражаси экстрактив моддаларни ажралиб чиқиш миқдори билан баҳоланди. Тажрибалардан олинган натижалар хомашёнинг майдалик даражаси 5-7 мм бўлганда электрогидроимпульсли экстракцияни олиб бориш учун оптимал ҳисобланади. Майдалик даражасини камайиши экстрагентни хомашё ичига кириб боришини сушлаштиради, биофаол моддаларни ажралиб чиқишини камайтиради (жадвал №1).

**Хомашёдан тозаланган мумиё ва витамин D<sub>3</sub>ни ажралиб чиқиш миқдори  
(нисбат m/V 1:100)**

№	Хомашё ўлчами, мм	Тозаланган мумиё миқдори, %	Курук тозаланган мумиё таркибидаги витамин D <sub>3</sub> ни миқдори, %
1.	3	Фильтрацияланмайди	—
2.	4	Қийин фильтрацияланади	0,86
3.	5	32,25	0,92
4.	6	32,10	0,91
5.	7	31,30	0,84

Навбатдаги тадқиқотларимиз ҳароратни экстракцияга таъсирини кўрсатди, ҳарорат ортиши билан экстрактив моддалар ва витамин D<sub>3</sub> ни ажралиб чиқиш миқдори ортди (жадвал 2).

**Хомашёдан тозаланган мумиё ва витамин D<sub>3</sub>ни ажралиб чиқиш  
миқдорини ҳароратга боғлиқлиги  
(нисбат m/V 1:100, хомашё ўлчами 5 мм)**

№	Экстракция ҳарорати, °С	Тозаланган мумиё миқдори, %	Курук тозаланган мумиё таркибидаги витамин D <sub>3</sub> ни миқдори, %
1.	20	27,67	0,64
2.	30	31,13	0,86
3.	40	31,55	0,92
4.	50	31,95	0,91
5.	60	32,10	0,1
6.	70	32,22	0,92
7.	80	34,28	0,96
8.	90	35,67	0,98

Мумиё сақлаган хомашёни экстракцияси (60±5)°С ҳароратда олиб бориш мақсадга мувофиқлиги аниқланди. Айнан шу ҳароратда экстрактив ва биологик фаол моддаларни кўп миқдорда ажралиб чиқиши ортиқча энергия сарфламасдан олиш имконини беради. Ҳароратни 60°С ошириш экстрактив моддалар ҳамда витамин D<sub>3</sub> миқдорини кам миқдорларда ошишига энергия сарфини эса кўп миқдорларда ошишига олиб келиб келади.

Тажрибалар асосида бир маротабалик экстракцияни олиб бориш учун хомашё ва эритувчининг оптимал нисбати 1:10 бўлиши аниқланди. Экстрагентни ҳажмини ошириш биофаол моддаларни ажралишига кам таъсир кўрсатиб, ишлаб чиқаришдаги сарф харажатларни ҳамда олинадиган субстанция қийматини ортишига олиб келади (жадвал 3).

**Хомашёдан тозаланган мумиё ва витамин D<sub>3</sub>ни ажралиб чиқиш  
миқдорини хомашё ва экстрагент миқдорига боғлиқлиги  
(хомашё ўлчами 5 мм)**

№	Хомашё ва экстрагент нисбати	Тозаланган мумиё миқдори, %	Қуруқ тозаланган мумиё таркибидаги витамин D <sub>3</sub> ни миқдори, %
1.	1:5	32,14	0,92
2.	1:10	32,18	0,96
3.	1:15	32,19	0,98

Хомашё-экстрагент системасида тўлиқ ва такрорий экстракция қилишда концентрациялар мувозанати учун сарифланган вақтни аниқлаш мақсадида қуйидаги модель тузилди. Бунинг учун 50 г мумиё сақлаган хомашёга 1:10 нисбатда сув қўшилиб, системадаги ҳарорат сув ҳаммоми ёрдамида (60±5)°С даражага келтирилди ва электрогидроимпульс оқимида 5; 6; 7; 8; 9; 10 дақ. вақт оралиғида экстракция қилинди. Экстракция вақти тугаши билан хона ҳароратигача совутилди, филтрланди ва экстракт вакуум остида инфрақизил нур билан қиздирадиган печда 75-80°С ҳароратда 30 дақ. вақт оралиғида қуритилди. Қуруқ экстракт экстрактив моддалар ва витамин D<sub>3</sub> миқдори бўйича баҳоланди (жадвал 4).

**Хомашёдан тозаланган мумиё ва витамин D<sub>3</sub>ни ажралиб чиқиш  
миқдорини вақтга боғлиқлиги (нисбат m/V 1:10, хомашё ўлчами 5 мм)**

№	Экстракция вақти	Экстрактив моддалар миқдори, %			Қуруқ экстрактив моддалар миқдоридаги витамин D <sub>3</sub> ни миқдори, %		
		I	II	III	I	II	III
1.	5 дақ.	29,08	3,1	–	0,88	0,01	–
2.	6 дақ.	30,12	2,01	–	0,92	0,04	–
3.	7 дақ.	31,18	1,05	–	0,98	0,06	–
4.	8 дақ.	32,20	–	–	0,1	–	–
5.	9 дақ.	32,22	–	–	0,102	–	–
6.	10 дақ.	32,25	–	–	0,105	–	–

Тажрибалар асосида тўпланган натижалар мумиёни хомашёдан электрогидроимпульс оқимида экстракция қилиш кинетикаси қуйидагича: экстракция вақти 8 дақ, экстракцияни такрорий бажариш шарт эмас, сабаби биринчи экстракцияни ўзидаёқ хомашёдаги 95±3% экстрактив моддаларни ажратиш имкони мавжуд.

Экстракция жараёни электрогидроимпульсли оқимида олиб борилганда фазалар орасидаги тўқнашувлар сони юқори бўлиб, хомашёдаги экстрактив моддаларни қисқа муддатларда ажратиш имкони мавжудлиги аниқланди. Вакуум остида инфрақизил нур билан қиздирадиган печда 75-80°С ҳароратда 30 мин вақт оралиғида қуритиш олинган экстракт таркибидаги витамин D<sub>3</sub> ни парчаланмасдан сақланиб қолишига имкон берди.

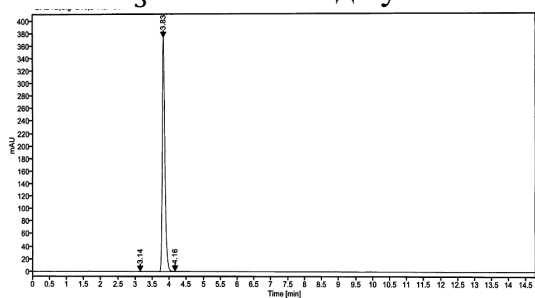
Янги усулда ажратиш олинган тозаланган мумиё олишни оптимал технологик кўрсаткичлари қуйидагича: экстракция бир маротаба электрогидроимпульс оқимида 8 дақ. олиб борилади, бунда

экстракцияланадиган хомашёнинг майдалилик даражаси 5 мм, экстрагент сифатида сув ишлатилади. Хомашё ва экстрагент нисбати 1:10 экстракция ҳарорати 60°C. Олинган суюқ экстракт вакуум остида инфрақизил нур билан қиздирадиган печда 65±5°C ҳароратда 30 дақ. давомида қуритилади. Экстракциялаш жараёнига тегишли бўлган оптимал параметрлар серияли ишлаб чиқариш балансини тузишда асос сифатида ишлатилди. Тайёр маҳсулот ва ишлаб чиқаришдаги қолдиқларни (филтрланмаган қолдиқлар) қай даражада тўғри ишланганлигини баҳолаш, улар таркибидаги витамин D<sub>3</sub> ни ЮССХ усулида аниқлаш билан олиб борилди. Олинган натижалар асосида корхона регламенти ишлаб чиқилди.

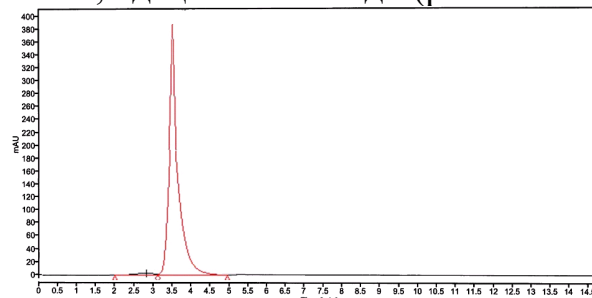
### **Тозаланган мумиё таркибидаги витамин D<sub>3</sub> ни ЮССХ усулида миқдорини баҳолаш**

Тозаланган мумиё сифатини баҳолашда витамин D<sub>3</sub> ни (холекальциферол) ни миқдорини аниқлашни ЮССХ усули ишлаб чиқилди.

Мумиё таркибдан витамин D<sub>3</sub> ни юқори самарали суюқлик хроматографиясида таҳлил қилиш усулининг кетма-кетлиги диссертацияда келтирилган. Мумиё таркибидаги D<sub>3</sub> билан параллел равишда, н-гександа эритилган стандарт витамин D<sub>3</sub> эритмаси хроматограммаси олинди. Бунда витамин D<sub>3</sub> ни калонкада ушланиш фақти 3±0,5 дақ. ташкил этди (расм 1 ва 2).



**Расм 1. Витамин D<sub>3</sub> стандарт эритмасининг хроматограммаси**



**Расм 2. Мумиё субстанциясидан тайёрланган эритма хроматограммаси**

Олинган натижалар мумиё субстанциясида 0,95-0,105 фоиз витамин D<sub>3</sub> ни сақлашини кўрсатди.

### **Мумиё субстанцияси асосида оптимал таркибли ва илмий асосланган капсула дори шаклини ишлаб чиқиш**

Тадқиқотлар учун Ts 26179137-09:2020 талабларига мос келадиган тозаланган мумиё ишлатилди. Фармакологик ва клиник тадқиқотлар мумиёнинг капсулаланган дори шаклидаги терапевтик дозаси 150 мг эканлигини кўрсатди. Бу миқдор ўрта ҳисобда 0,24 см<sup>3</sup> эгаллаши аниқланди. Бунга мос капсулалар ҳажми куйидаги 5-жадвалда келтирилди. 5-жадвалдан кўриниб турибдики, 4 ва 5 рақамли капсулаларга мумиёнинг белгиланган терапевтик дозаси сиғмайди. Тажрибани 2 ва 3 рақамли капсулаларда амалга ошириш талаб этилади. Кичик рақамли капсулалар ёрдамчи моддалар миқдорини асосиз ортиб кетишига (50% юқори) олиб келади.

Мумиё капсуласининг оптимал таркибини аниқлаш мақсадида мумиёнинг турли ёрдамчи моддалар билан аралашмасининг технологик кўрсаткичлари аниқланди (6-жадвал).

### Мос ўлчамли капсула танлаш

Капсула рақами	Капсуланинг ўртача ҳажми, см <sup>3</sup>	150 мг мумиё субстанции эгаллаган ҳажм, %	Капсулада қолган бўш ҳажм, %
000	1,37	18,4	81,6
00	0,95	25,2	74,8
0	0,68	35,3	64,7
1	0,5	48,0	52,0
2	0,37	64,8	35,2
3	0,30	80,0	20,0
4	0,21	> 100	–
5	0,13	> 100	–

Мумиёнинг гигроскопик хоссасини камайтириш учун унинг таркибига гидрофоб модда ёки адсорбент қўшиш мақсадга мувофиқдир.

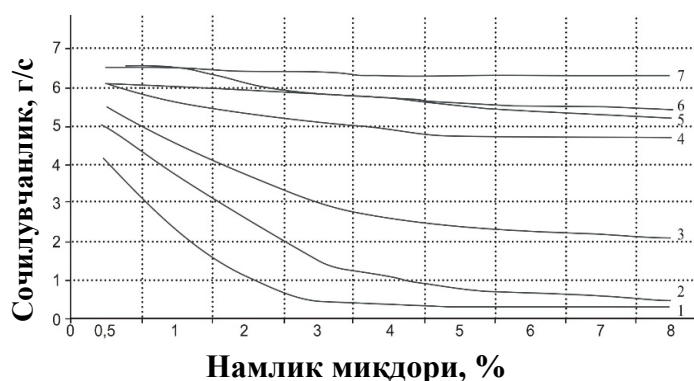
### Мумиё субстанции ва ёрдамчи моддалар билан олинган композицияларнинг технологик кўрсаткичлари

№ т/р	Мумиё субстанции 150 мг ва ёрдамчи моддалар аралашмаси	Сочилувчанлик, г/с	Табиий оғиш бурчаги, град. (°)	Сочилувчан зичлик, г/см <sup>3</sup>		Нам ютиш хусусияти, %
				Зичланишдан олдин	Зичлангандан сўнг	
1	Картошка крахмали	5,90 ± 0,12	36 ± 5	0,76 ± 0,04	0,56 ± 0,07	9,60 ± 0,16
2	Магний оксид	4,85 ± 0,14	48 ± 5	0,84 ± 0,01	0,52 ± 0,02	5,49 ± 0,15
3	Магний гидроксикарбонат (4MgCO <sub>3</sub> ·Mg(OH) <sub>2</sub> ·5H <sub>2</sub> O)	5,06 ± 0,10	40 ± 5	0,78 ± 0,02	0,50 ± 0,04	4,83 ± 0,12
4	Аэросил А-300	6,92 ± 0,12	32 ± 5	0,56 ± 0,04	0,49 ± 0,07	3,65 ± 0,13
5	Кальций карбонат	6,80 ± 0,14	33 ± 5	0,80 ± 0,02	0,57 ± 0,03	5,60 ± 0,16
6	Кальций дигидрофосфат	5,8 ± 0,14	35 ± 5	0,72 ± 0,04	0,52 ± 0,06	5,1 ± 0,2
7	Лактоза	6,95 ± 0,08	30 ± 5	0,79 ± 0,01	0,59 ± 0,02	8,82 ± 0,11

Олиб борилган тадқиқотлар аэросил қўшилган композиция сочилувчанлик ва нам ютиш хусусиятлари бўйича кескин ижобий натижа берганини кўрсатди. Кейинги тадқиқотлар мумиё билан турли ёрдамчи моддалар билан олинган композицияларнинг нам ютиш хусусиятини сочилувчанликка боғлиқлиги ўрганилди. Олинган натижалар аралашмалардаги намлик миқдори ортиши билан уларнинг сочилувчанлиги тушиб боришини кўрсатди (3-расм).

3-расмдан кўриниб турганидек, мумиёнинг аэросил билан олинган композицияси намлик юқори бўлишига қарамай, сочилувчанликни сақлаб қолади. Бу аэросилнинг ўзига ҳаводаги намликдан 40% гача сувни (ўз массасига нисбатан) сўриб олиб, ўзгармас сочилувчанликни намоён этиши билан боғлиқдир.

Аэросилнинг дисперслиги мумиёга нисбатан юқори бўлганлиги учун мумиё заррачаларини ташқи томондан ўраб олиб, ҳаводаги намликни силанол гуруҳларига (Si-OH) водород боғлари билан хемосорбциялайди.



**3-расм. Турли ёрдамчи моддалар билан мумиё композицияларда нам ютиш хусусиятининг сочилувчанликка боғлиқлиги**

1–картошка крахмали; 2–кальций дигидрофосфат; 3–лактоза; 4–кальций карбонат; 5–магний оксид; 6–магний гидроксид карбонат; 7–аэросил.

Натижада мумиё заррасининг ичига намликнинг ютилиши чегараланади. Адабиётларда берилган маълумотларга кўра, аэросил 0,05–1% оралиғида кукуннинг сочилувчанлигини яхшилаша, 1–2% оралиғида ғовакловчи хоссасини ҳам намоён қилади. Буларни инобатга олиб унинг оптимал таркибини танлаш, етарли даражада сочилувчан, сақлаш даврида зичланмайдиган, намлик ютиб қотмайдиган масса олиш имконини беради. Бунинг учун аэросилнинг 0,25; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5% концентрацияларда мумиёга қўшиб олинган массани сочилувчанлиги аниқланди.

Тадқиқот натижалари аэросил 0,25–0,5% оралиғида қўшилганда композиция сочилувчанлиги 1,6 марта ортамлигини, ундан юқори концентрацияларда эса 1,4 мартагача тушишини кўрсатди. Демак, антифрикцион модда сифатида аэросилнинг 0,25–0,5% миқдори етарлидир.

Кейинги босқичда мумиё сув шимиш кўрсаткичининг аэросил концентрациясига бўлган боғлиқлиги ўрганилди. Сув шимиш кўрсаткичи аэросилнинг юқорида келтирилган концентрацияларида С.А. Носовицкий усулида аниқланди.

Аэросилнинг 2% концентрациядаги композицияси мумиё сув шимиш кўрсаткичини 2,8 марта камайтириб, ноқулай шароитда ҳам композициянинг турғунлигини таъминлайди. Бинобарин, аэросилнинг бу концентрацияли композиция сочилувчан зичлигининг кескин ўзгармаслиги унинг агрегацияга учрамаганлигини кўрсатади. Аэросил миқдорининг ортиши (2% дан кўп) сув шимиш кўрсаткичининг кескин ўзгаришга олиб келмади, аммо, сочилувчан зичликнинг ортишига олиб келди. Бу эса капсулаланадиган массага салбий таъсир кўрсатади. Шунинг учун аэросилнинг оптимал концентрацияси деб 2% ли композиция белгиланди.

Аэросилли композициянинг сочилувчан зичлиги ( $0,32 \pm 0,04$  г/см<sup>3</sup>) ташкил этиб, 2 рақамли капсула ҳажмини тўлдиролмаслиги аниқланди. Шу мақсадда биз бу композиция учун тўлдирувчи танладик (7-жадвал).

Келтирилган 4 таркибдан капсуладан мумиёни максимал даражада ажралиб чиқишини таъминлайдигани аниқланиб, оптимали белгиланди. Турли тўлдирувчилар билан тўлдирилган мумиё капсулаларидан мумиё ажралиб чиқиш тезлигини “айланма кажава” усулида аниқланди. Тажриба шароитлари:



эритувчилар – тозаланган сув, ошқозон ширасининг модели (300 мл), кажаванинг айланиш тезлиги – 100 ай./дақ., ҳарорат (37±2)°С.

Эритмага ўтган мумиё микдори фотоэлектроколориметрик усулда (ФЭК-56М), эритма қатлам қалинлиги 10 мм кюветада, №3 светофильтр ва 400±5 нм тўлқин узунлигида аниқланди.

7-жадвал

### Мумиё асосида олинган капсула массасининг таркиби

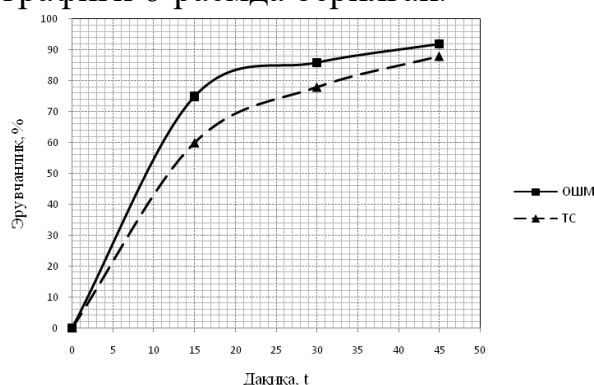
Таркибдаги компонентлар	Таркиб рақами ва капсула таркибидаги компонентларнинг микдори (мг)			
	1	2	3	4
Тозаланган мумиё	150,0	150,0	150,0	150,0
Аэросил А-300	3,0	3,0	3,0	3,0
Магний оксид	18,0	–	–	–
Магний гидроксид карбонат	–	86,0	–	–
Кальций карбонат	–	–	14,0	–
Кальций дигидрофосфат	–	–	–	40,0

8-жадвал

### Тўлдирувчи моддалар билан тўлдирилган капсуладан мумиёнинг ажралиб чиқиш вақти

№ т/р	Мумиё ҳамда аэросил аралашмасининг таркиби	Вақт, дақ.	
		Тозаланган сув (ТС)	Ошқозон ширасининг модели (ОШМ)
1	Магний оксид (MgO)	20±3	10±2
2	Магний гидроксид карбонат (4MgCO <sub>3</sub> ·Mg(OH) <sub>2</sub> ·5H <sub>2</sub> O)	19±3	9±2
3	Кальций карбонат (CaCO <sub>3</sub> )	23±3	11±2
4	Кальций дигидрофосфат (Ca(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> )	15±3	7±2

8-жадвалда натижа кўриниб турибдики, тозаланган сувда ҳамда ошқозон ширасининг моделида кальций дигидрофосфат билан тўлдирилган капсула тез эрийди. Эрувчанлик графиги 6-расмда берилган.



### 6-расм. Мумиёнинг капсуладан ажралиб чиқиш графиги

Капсула тўлдириладиган массани олиш технологияси: барча таркибий қисмлар №32 капрон элакдан элаб ўтказилди. Тозаланган мумиё билан аэросил ўзаро яхшилаб аралаштирилди. Аралашмага кальций дигидрофосфат қўшиб компонентлар ўзаро бир текисда тақсимланиши учун яна яхшилаб аралаштирилди. Масса №10 элакдан ўтказилди. Ҳосил бўлган масса капсулани тўлдириш учун ишлатилди.

Капсулаланадиган масса кўрсаткичлари: -сочилувчанлик, г/дақ. – 5,5–6,5; -сочилувчан зичлик, г/см<sup>3</sup> – 0,52–0,53.

Физик-кимёвий, технологик ва биологик тадқиқотлар асосида мумиё капсуласининг таркиби танланди, оптимал таркиб қуйидагича белгиланди: тозаланган мумиё – 150,0 мг; ёрдамчи моддалар: аэросил А-300 – 3,0 мг; Кальций дигидрофосфат – 40,0 мг; Кальций стеарат умумий массага нисбатан 0,3%. Қобик: №2 қаттиқ желатина капсуласининг ўртача оғирлиги – 7 мг. Тўлдирилган капсуланинг ўртача оғирлиги – 200 мг ±10%.

Капсулаланадиган массани грануляцияламасдан тўғридан-тўғри капсулалаш усули амалда иқтисодий жиҳатдан тежамкор ҳисобланиб, қуйидаги афзалликларга эга: қўшимча ускуналар талаб этмайди (гранулятор, қорғич ва б.), энергия сарфини камайтиради, иш самарадорлигини оширади. Мумиё асосида таклиф қилинаётган капсула таркиби яхши технологик хоссани намоён этиб, капсулани тўғридан-тўғри тўлдириш имконини беради. Юқорида баён этилган технологияни ишлаб чиқишда кукун зарраларининг шакли, майдалашдаги йўқотишлар ва моддаларнинг миқдорий нисбати инобатга олинди. Капсулаларни тўлдириш “Фетон” ускунасида фойдаланган ҳолда амалга оширилди.

Капсула таркибидаги мумиёнинг сифат кўрсаткичлари асосий биологик фаол компонентлар амина - ҳамда гумин кислоталари бўйича баҳоланди. Фармакологик ҳамда клиник тадқиқот натижалари сифатли танланган капсула таркибини биологик фаол эканлигини кўрсатди. Капсуланинг микробиологик тозаллиги ХІ ДФ да келтирилган №2 ўзгартиришнинг ностерил дори шаклларида қўйиладиган талабларга мувофиқ эканлигини кўрсатди.

Гидрофил хусусиятга эга тозаланган мумиё субстанциясининг ҳамда капсулага тўлдириладиган массанинг технологик хоссалари ўрганилди (сочилувчанлик, сочилувчан зичлик, нам ютиш хусусияти ва б.). Тажрибалар асосида мумиёга сув сўрилишини камайтирадиган ва бир текис аралашадиган масса олишда аэросил ҳамда тўдирувчи сифатида кальций дигидрофосфат қўллаш мақсадга мувофиқлиги аниқланди.

#### **Мумиё-асил – 150 мг капсулаларини таҳлилини валидациялаш.**

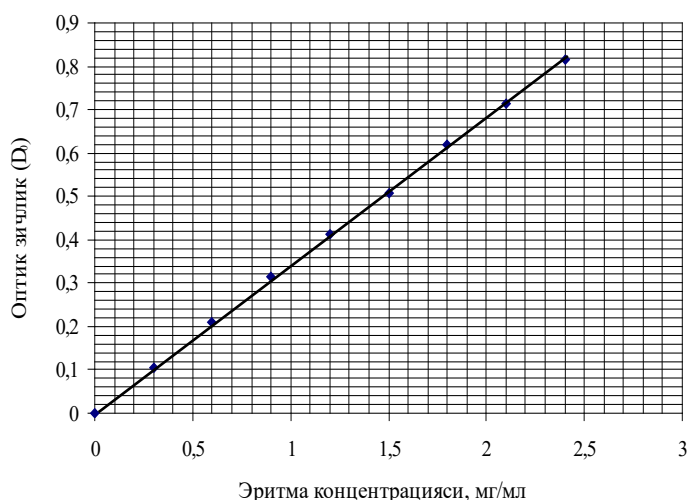
Маълумки, дори шаклидан фармакологик фаол моддани экспресс аниқлаш усулларида бири – фотоэлектроколориметрия усулидир.

Мумиё асил – 150 мг капсулаларида мумиё миқдорини аниқловчи усулнинг валидациялаш орқали баҳолаш: усулнинг чизиқчилиги, такрорланувчанлиги, ишончилиги ва қайтарувчанлиги каби кўрсаткичлари орқали амалга оширилди. Олинган маълумотларни статистик ҳисоблаш ХІ ДФ бўйича Microsoft Excel дастурини қўллаб бажарилди. Таклиф этилган усулнинг чизиқчилиги 8 хил қонцентрациядаги тозаланган мумиё эритмаларида кузатилди (7-расм). Аликвотли суюлтириш усулида 0,3; 0,6; 0,9; 1,2; 1,5; 1,8; 2,1; 2,4 мг/мл қонцентрацияли эритмалар тайёрланди. Усулнинг чизиқчилигини белгиловчи мезон корреляция коэффиценти (КК) бўлди. Агар КК бирга яқин сон бўлса, у ҳолда маълумотлар йиғиндисини тўғри чизиқ билан ифодалаш мумкин. Одатда КК нинг қиймати 1,00-0,99 оралиғида бўлиб, у 0,99 дан кам бўлмаслиги лозим. Бизнинг мисолда КК нинг қиймати 1,00 га тенг бўлди.

9-жадвал

**Тозаланган мумиё ИСН эритмаси концентрациясига қараб эритма оптик зичлигининг ўзгариши**

№	ИСН (тозаланган мумиё) эритмаси концентрацияси, мг/мл	Оптик зичлик, D <sub>0</sub>
1	0,3	0,105
2	0,6	0,210
3	0,9	0,315
4	1,2	0,412
5	1,5	0,507
6	1,8	0,618
7	2,1	0,715
8	2,4	0,816



**7-расм. Тозаланган мумиё ИСН эритмаси оптик зичлигининг (D<sub>0</sub>) концентрацияга боғлиқлик графиги**

Усулнинг такрорланувчанлиги битта намунадаги капсулалар таркибидаги тозаланган мумиё миқдори 6 марта аниқланди. Такрорланувчанлик мезони одатда нисбий стандарт чекланиш (НСЧ) қиймати билан ифодаланади. Бу қиймат ДФ да келтирилган умумий усуллар талабига асосан 10% дан ошмаслиги лозим. Биз таклиф қилган усул 10-жадвалда кўрсатилганидек, НСЧ қиймати 9,65% ни ташкил этди, яъни усулнинг такрорланувчанлиги таъминланган деб хулоса қилиш мумкин.

Усулнинг қайтарувчанлиги, қайтарувчанлик мезони НСЧ қиймати орқали ифодаланади. Бу қиймат умумий таҳлил усулига кўра 15% дан ошмаслиги лозим. Бизнинг тажрибамизда НСЧ 6,38-3,75% оралиғида бўлиб, 5 та намуна учун ўртача 5,405% ни ташкил этди.

10-жадвал

**Таклиф этилган усулнинг такрорланувчанлигини аниқлаш**

Таҳлил тартиб рақами	Таҳлил учун олинган тортим миқдори, г	Капсулада аниқланган мумиё миқдори, г
1	1,4307	1,40
2	1,5122	1,48
3	1,5231	1,49
4	1,5535	1,52
5	1,5910	1,58
6	1,5921	1,62
Ўртача қиймат, г		1,51
Ўртача НСЧ қиймати, %		9,65

Усулнинг ишончилигини аниқлаш “қўшиш” усули орқали амалга оширилди. Тажрибани бажариш – қайтарувчанликни аниқлашда ишлатилган 5 та капсула намуналарининг ички массаларида амалга оширилди. Намуналарга ҳисоблаб топилган капсуладаги мумиё миқдорига мос равишда 0,03; 0,06; 0,09; 0,12; 0,15 г тозаланган мумиёни ИСН дан қўшиб, капсула массаларидаги мумиё миқдори назарий ҳисобланди, шунингдек, фотоэлектроколориметрик усулда таҳлил қилиб мумиё миқдори аниқланди. Тажрибада топилган қийматлар, назарий ҳисобланган қийматлар билан ўзаро таққосланди. Бунда

назарий ҳисобланган қийматлар 100% деб олинди ва тажрибада аниқланган қийматларни фоиз миқдорлари назарий ҳисобланган қийматларга нисбатан аниқланди. Тажрибада олинган қийматлар назарий қийматлардан  $100\pm 5\%$  атрофида фарқ қилса, усул ишончли деб ҳулоса қилинади. Биз ишлаб чиққан усулда ўртача ишончлилик фоизи 98,13-101,60% оралиғида бўлиб, тажрибада топилган ўртача қиймат 99,54% ни ташкил этиши аниқланди.

**Диссертациянинг иловасида** илмий иш янгиликларини амалиётда қўллашга тегишли далолатномалар, фармакологик ва клиник ҳисоботлар, ишлаб чиқариш технологик йўриқнома стандарти ва корхона техник шарт стандарти ҳамда уларнинг ишлаб чиқаришга жорий этилганлиги ҳақида гувоҳномалар келтирилган.

## ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор мумиё хомашёсини (мумиё тоши) майдалаш жараёнида частотаси (тебранма ҳаракат тезлигининг даражаси) 100-130 Гц ва кучланиши 50 кВ бўлган электрик гидроимпульслардан фойдаланилганда майдалашни самарали кечиши ва тез содир бўлиши кузатилди. Қуритиш жараёни инфрақизил вакуум қуритгич камерасида -0,80 вакуум остида олиб борилганда, қуритиш давомийлиги мавжуд қуритиш усулига қараганда 5-6 марта камайгани, якуний қимматбаҳо маҳсулотни йўқолиши ва бузилишини олди олинганлиги тажрибалар асосида исботланди.

2. Тозаланган мумиё кукуни таркибидаги витамин D<sub>3</sub> миқдори юқори самарали суяқлик хроматографияси усулида аниқланиб, 0,96% га тенг эканлиги исботланди.

3. Мумиё капсула массаси таркибига антифрикцион восита сифатида 3 мг миқдорда аэросил қўшилганда массанинг нам тортиши 2,8 марта камайиши, сочилувчанлиги эса 1,6 марта ортиши кузатилди; массага тўлдирувчи сифатида 40 мг дегидрофосфат киритилиши унинг эрувчанлигини ҳамда масса таркибидаги кальций ва фосфор улушини ошириши белгиланди.

4. Тозаланган мумиё кукуни учун корхона фармакопеея мақоласи ҳамда «АСР мумиё асил» 150 мг капсулалари учун Техник шартлар ва Технологик йўриқнома ишлаб чиқилди ва тасдиқланди. ЎЗР ССВ дан ушбу субстанция ва биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш ва қўллаш учун рухсат олинди.

5. Тозаланган мумиё кукуни ҳамда «АСР мумиё асил» 150 мг капсулаларини МЧЖ «PHARM ENGINEERING» корхонасида серияли ишлаб чиқариш амалий масалалари ҳал қилинди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019. FAR.32.01 ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**САЛИХОВ ФАРХАД ДАНИЯРОВИЧ**

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ КАПСУЛ  
МУМИЁ АСИЛ**

**15.00.01 – технология лекарств  
15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия**

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

**Ташкент – 2022**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2019.1.PhD/Far47.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

Научный руководитель:

**Аминов Сабирджан Нигматович**

доктор химических наук, профессор

**Рахматуллаева Мавжуда Маматаировна**

доктор фармацевтических наук, доцент

Официальные оппоненты:

**Ганиева Хилола Гайратовна**

доктор фармацевтических наук

**Искандарова Шохиста Фехрузовна**

доктор фармацевтических наук, профессор

Ведущая организация:

ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» при МЗ РУз

Защита диссертации состоится «3» марта 2022 года в 15<sup>00</sup> часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38 факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: [info@pharmi.uz](mailto:info@pharmi.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 28). Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «14» 02 2022 года.  
(Реестр протокола рассылки № 28 от «14» 02 2022 г.).



**К.С.Ризаев**  
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, д.м.н.,

**Ё.С.Кариева**  
Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, д.ф.н., профессор

**Ф.Ф.Урманова**  
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, д.ф.н., профессор

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным Всемирной организации здравоохранения в последнее время вследствие дефицита микро- и макроэлементов в организме человека наблюдается рост числа больных, страдающих гипертонической болезнью, анемией, атеросклерозом, сахарным диабетом, заболеваниями опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечной и эндокринной систем, нарушением обмена веществ. Поэтому создание технологий лекарственных средств и биологически активных добавок адаптогенного действия, содержащих микро- и макроэлементы, разработка современных методов физико-химического анализа, доказательство их биологической активности и безвредности имеет важное значение для фармацевтической отрасли.

В настоящее время во всем мире для развития фармацевтической промышленности проводятся исследования по изучению химического состава природного сырья с использованием новых технологий и оборудования, очистке от посторонних веществ, созданию и стандартизации на их основе лекарственных средств и биологически активных добавок. В связи с этим особое внимание уделяется количественному анализу биологически активных веществ в местном природном сырье, разработке оптимальных технологий лекарственных средств на их основе, определению показателей качества и установлению сроков годности.

В республике в последние годы в системе здравоохранения достигнуты определенные результаты в проведении научных исследований по формированию здорового образа жизни населения, обеспечению качественных, эффективных лекарственных средств и биологически активных добавок. В четвертой главе Концепции развития фармацевтической отрасли Республики Узбекистан на 2020 – 2024 годы определены важные задачи по «...Разработке новых технологий получения биологически активных веществ из растений, микроорганизмов и животных, предназначенных для применения в фармацевтической отрасли»<sup>1</sup>. В этой связи расширение возможностей применения местных природных ресурсов, определение показателей их качества, гармонизация их в соответствии с международными требованиями имеет важное значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП-3489 от 23 января 2018 года «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», ПП-3968 от 12 октября 2018 года «О мерах по упорядочению сферы народной медицины в Республике Узбекистан», ПП-4668 от 10 апреля 2020 года «О дополнительных мерах по развитию народной медицины в Республике

---

<sup>1</sup> Постановление № ПП-4554 Президента Республики Узбекистан от 30 декабря 2019 года. «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической отрасли Республики Узбекистан»

Узбекистан», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Значительный вклад в развитие исследований в области очистки сырья мумиё, использованного в качестве объекта диссертационного исследования, подбора состава, разработки технологии и методов стандартизации твердых и мягких лекарственных форм на его основе, изучения фармакологических свойств, а также внедрения их в медицинскую практику внесли ведущие ученые нашей республики О.Ш.Шакиров, Р.Л.Хазанович, С.И.Искандаров, Н.М.Мажидов, С.Н.Аминов, М.У.Усуббаев, З.А.Назарова, Х.М.Юнусова, Л.А.Хабибуллаева, М.Мамаджанов, У.А. Аскарлов, Р.М. Муминова, Х.У.Алиев, Л.М.Салиева и их ученики.

В мировой практике существенными в области изучения состава, методов очистки, структурно-механических свойств мумиё являются исследования, проведенные Б.К.Корчубековым, А.А. Алтмышевым, Л.Н. Фроловой, Т.Л. Киселевой, Б.А. Бурдыкиным, А.В. Мельником, Ф.С. Бугаевым, Д.В. Компанцевым, А.Н. Сливкиным, В.А. Козловым, А.Н. Корзуновой, Ю.Н. Нуралиевым, П.П. Денисенко, J. Sidney, N.A. Trivedi, T. Enkh-Oyun, Ns. Tsatsralt, J. Bayarmaa, P. Mittal Mohd, Shadab, A. Anupma, K. Pant, K. Pant, B. Singh, N. Thakur, M. Дехган, А.Ш. Фарадонбе и другими учеными.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием, проведенным в области получения жидкого экстракта из сырья, содержащего мумиё, методом электрогидроимпульсной экстракции, сушки мумиё в вакууме под воздействием инфракрасного света, разработки на его основе технологии и методов стандартизации биологически активной добавки в капсулах, изучения их фармакологического действия и внедрения их в медицинскую практику.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Разработка и внедрение в медицинскую практику оригинальных препаратов на основе местных лекарственных растений и координационных соединений».

**Целью исследования** является разработка высокоэффективной технологии получения очищенного сухого экстракта из сырья местного мумиё и разработка оптимальной технологии и методов стандартизации капсул мумиё асил на основе полученного сухого экстракта.

**Задачи исследования:**

разработка эффективного и качественного метода получения сухого экстракта очищенного мумиё (субстанции мумиё) из сырья мумиё (камня мумиё);

изучение физико-химических и технологических свойств полученного сухого экстракта и разработка оптимальных методов стандартизации и контроля



качества;

разработка оптимальной технологии получения биологически активной добавки в капсулах на основе очищенного мумиё, отвечающего требованиям нормативного документа;

изучение биофармацевтических показателей, фармакологических свойств и безвредности биологически активной добавки мумиё асил;

оценка показателей качества предлагаемой биологически активной добавки; установление срока годности сухого экстракта очищенного мумиё и капсул на его основе посредством изучения их стабильности в различных первичных упаковках и условиях;

утверждение и внедрение в медицинскую практику нормативных документов на мумиё очищенное и биологически активную добавку в капсулах на основе полученных результатов.

**Объектами исследования** являются сырьё мумиё, очищенный порошок мумиё (субстанция), вспомогательные вещества и капсулированная лекарственная форма на основе порошка мумиё.

**Предметами исследования** являются получение очищенного сухого экстракта из сырья мумиё, разработка технологии и показателей качества, стандартизация, установление срока годности и условий хранения, а также внедрение в медицинскую практику биологически активной добавки в капсулах на основе очищенного мумиё.

**Методы исследования.** При выполнении научной работы были использованы современные технологические (электрогидроимпульсная экстракция, инфракрасная (ИК) вакуумная сушка), химические, физические (ИК спектроскопия) и физико-химические (высокоэффективная жидкостная хроматография), биофармацевтические (вращающаяся корзинка), фармакологические (острая токсичность и специфическая активность) и клинические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые разработана новая технология, позволяющая сохранить весь комплекс биоактивных веществ в высокоэффективном сухом экстракте, состоящая из стадий электрогидроимпульсной твердо-фазной экстракции, ультрафильтрации, выпаривания очищенного жидкого экстракта, вакуумной инфракрасной сушки концентрированного густого экстракта для получения порошка - субстанции очищенного мумиё из сырья мумиё;

определены оптимальные условия процесса экстракции и количественное содержание amino-, жирных и гуминовых кислот в субстанции мумиё;

разработан метод высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения количества витамина D<sub>3</sub> в мумиё;

впервые разработан оптимальный состав и технология биологически активной добавки в капсулах с применением в качестве вспомогательных веществ аэросила и кальция дигидрофосфата.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

обоснованы условия хранения и срок годности порошка очищенного мумиё и биологически активной добавки в капсулированной форме;

разработаны и утверждены нормативные документы на субстанцию с биостимулирующим, адаптогенным действием и биологически активную добавку в виде капсул;

разработан и утвержден промышленный регламент на производство мумиё очищенного.

**Достоверность результатов исследования.** Уровень достоверности полученных в исследовании результатов определяется использованием современных физико-химических, технологических, биофармацевтических, фармакологических и статистических методов анализа и их апробацией в промышленных масштабах.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что научно обоснована технология получения биологически активной добавки в капсулах из лекарственного средства мумиё очищенное, полученного с использованием современной электрогидроимпульсной твердофазной экстракции, вакуумной инфракрасной сушки концентрированного густого экстракта в процессе очистки сырья мумиё, а также разработкой современных методик стандартизации для оценки их качества.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что освоено промышленное серийное производство мумиё очищенного и капсул «АСР мумиё асил» на производственной площадке местного предприятия ООО «PHARM ENGINEERING», они внедрены в медицинскую практику, что послужит расширению ассортимента биостимулирующих и адаптогенных препаратов и БАД.

**Внедрение результатов исследования.** На основании научных результатов, полученных в ходе разработки технологии и стандартизации капсул мумиё асил:

ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» утверждена фармакопейная статья предприятия на субстанцию мумиё очищенного (ФСП 42 Уз–2217941-1575-2017) и она разрешена к медицинскому применению (регистрационный номер № DV/M.00043/15.02). В результате стало возможным производство лекарственной субстанции, из местного природного сырья;

Службой санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан утверждены Технические условия на биологически активную добавку «АСР мумиё асил» (ТУ 26179137-09:2020) и Технологическая инструкция на ее производство (ТИ 26179137-09:2020). В результате в ООО «PHARM ENGINEERING» появилась возможность производить в капсулах биологически активную добавку биостимулирующего и адаптогенного действия;

в результате проведенных доклинических испытаний подтверждена специфическая фармакологическая активность капсул «АСР мумиё асил» (Письмо Министерства здравоохранения РУз от 15.10.2018 № 8н-3/280). В результате получена возможность производства безопасной биологически активной добавки биостимулирующего и адаптогенного действия;

совместно с СП ООО «REMEDY GROUP» разработан и утвержден промышленный регламент на субстанцию мумиё очищенное (ПР 42 Уз-03873/22175941-2233-2016). В результате появилась возможность производства на предприятии лекарственного средства биостимулирующего и адаптогенного действия.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 4 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 3 статьи в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии (PhD), в том числе 2 статьи в республиканских журналах и 1 статья в зарубежном журнале, а также 1 патент на полезную модель, полученный в Агентстве интеллектуальной собственности Республики Узбекистан.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснована актуальность и необходимость темы, описана цель и задачи, объекты и предметы исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена степень изученности проблемы, научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость результатов исследования, приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В обзоре литературы в параграфе под названием **«Проблемы разработки технологии и стандартизации мумиё и лекарственных форм на его основе»** вкратце проанализированы литературные данные о происхождении мумиё, методах очистки, химическом составе, лекарственных формах и методах стандартизации и сделаны соответствующие выводы. Самое главное, на основе расширенной версии обзора литературы опубликована монография под названием **«Мумиё»**.

Во второй главе диссертации, названной **«Совершенствование технологии получения субстанции мумиё»**, впервые описана методика, основанная на использовании электрогидроимпульсов с частотой 100-130 Гц и напряжением 50 кВ в сырьё мумиё. Подобраны оптимальные условия для эффективного и быстрого протекания процесса измельчения. Водный раствор измельченного мумиё очищен фильтрованием, а фильтрат концентрирован путем выпаривания при температуре 60-65°C до концентрации мумиё 16-20%.

Впервые использована инфракрасная вакуумная сушилка для сушки густого экстракта очищенного мумиё асил. Данная сушилка находится в совместном предприятии ООО «Remedy Group», объем сушильной камеры которой составляет 9 м<sup>3</sup> (3,8x2,2 м); камера оборудована водяным насосом, создающим разрежение

0,80 атм. Сушка осуществляется под воздействием инфракрасных лучей под вакуумом. При этом достигнуто сокращение продолжительность процесса сушки данным методом в 5-6 раз по сравнению с существующими способами; предотвращена потеря и разрушение конечного ценного продукта очищенного мумиё асил.

Следует отметить, что мумиё асил, измельченное и высушенное по новому методу, имеет коричневый цвет (мумиё асил, получаемое по старому методу черного цвета), величина рН его водного раствора составляет 7,4 (в старом методе величина рН составляет 9,1). Принимая во внимание острый запах, горький вкус и высокую гигроскопичность полученной субстанции мумиё асил, а также рекомендации фармакологов, нами была поставлена цель – разработать состав, технологию и методы стандартизации капсулы мумиё асил по 150 мг из порошка мумиё.

**В третьей главе** под заглавием «**Разработка методов контроля качества совершенствованием технологии получения очищенного мумиё**» проведен контроль качества субстанции мумиё асил по содержанию в ней аминокислот, жирных и гуминовых кислот, а также витамина D3 и минеральных веществ. Для этого были использованы современные спектроскопические и хроматографические методы анализа.

**Четвертая глава** озаглавлена «**Разработка оптимального состава и научно обоснованного состава капсулированной лекарственной формы на основе мумиё**», приведены сведения о методах анализа и валидации капсул мумиё асил по 150 мг. Фармакологические и клинические исследования показали, что терапевтическая доза мумиё в капсулированной лекарственной форме составляет 150 мг. Установлено, что это количество занимает в среднем 0,24 см<sup>3</sup> объема. Для определения оптимального состава капсул мумиё были изучены технологические характеристики смеси мумиё с различными вспомогательными веществами. Исследования показали, что состав, содержащий аэросил, существенно превосходит другие составы по таким свойствам как сыпучесть и гигроскопичность (влагосорбция). Кроме того, насыпная плотность этого состава до и после уплотнения имеет близкие значения, а это свидетельствует о том, что масса не будет уплотняться во время транспортировки и хранения.

В следующих исследованиях была изучена зависимость между сыпучестью и влагосодержанием композиций, полученных путем комбинирования мумиё с различными вспомогательными веществами. Результаты показали, что с увеличением в смесях влагосодержания уменьшается их сыпучесть. Далее была изучена скорость высвобождения мумиё из капсул, содержащих различные наполнители, в приборе “вращающаяся корзинка”. При этом в качестве среды растворения была выбрана вода очищенная, модель желудочного сока (300 мл), скорость вращения корзинки составила 100 об/мин, температура поддерживалась в диапазоне 37±1°C.

Количество перешедшего в раствор мумиё была определена фотоэлектроколориметрическим методом (ФЭК-56М) в кювете с толщиной слоя раствора 10 мм при светофильтре № 3 и длине волны 400 ± 5 нм.

С целью обеспечения качества выпускаемой в будущем лекарственной

формы определение её качества было проведено на образцах, полученных по успешно апробированной в промышленных условиях технологии. Одним из экспресс методов определения фармакологически активного вещества в лекарственной форме является метод фотоэлектроколориметрии.

Анализ капсул мумиё асил по 150 мг был проведен фотоэлектроколориметрическим методом (ФЭК-56М). При этом было установлено, что содержание мумиё в каждой капсуле находится в пределах 0,1400-0,1650 г.

Проведена валидация предложенного для анализа капсул мумиё асил по 150 мг метода посредством определения таких показателей, как линейность, повторяемость, воспроизводимость и надежность.

### **Совершенствование технологии получения субстанции мумиё**

Технология получения субстанции мумиё из сырья, содержащего мумиё, основана на хорошей растворимости полезных органических веществ, содержащихся в сырье, в воде. Из-за неоднородности структуры сырья оно на поверхности контакта не полностью взаимодействует с водой. Это явление приводит к неполной экстракции ценного сырья из руды и увеличению продолжительности процесса экстракции. Правильный выбор научно обоснованного оборудования для экстракции руды мумиё, выпаривания и сушки экстракта позволяет сохранить весь комплекс биологически активных веществ в сухом экстракте.

С учетом этого предложен способ получения сухого очищенного экстракта мумиё, используемого для изготовления готовых лекарственных форм из руд, содержащих мумиё.

Технологическая схема получения сухого очищенного экстракта мумиё включает следующие стадии: электрогидравлическая импульсная твердофазная экстракция, ультрафильтрация, упаривание полученного очищенного жидкого экстракта, сушка концентрированного густого экстракта под воздействием вакуумного инфракрасного излучения.

Подбор оптимальных условий экстракции руд мумиё был проведен по содержанию (максимальному количеству) органических (аминокислот, связанных и несвязанных), жирных кислот, гуминовых кислот, витамина D<sub>3</sub> и минеральных веществ в сумме экстрактивных веществ. При этом были установлены температура, соотношение сырья и экстрагента, время экстракции и количество повторных экстракций, при которых проводят электрогидроимпульсную твердофазную экстракцию.

Количественное содержание витамина D<sub>3</sub> было определено методом ВЭЖХ по новой разработанной методике.

В процессе экстракции в качестве экстрагента использовалась вода. Оптимальная степень измельчения руд мумиё была установлена по количеству извлеченных экстрактивных веществ. По результатам опытов оптимальной для проведения электрогидроимпульсной экстракции оказалась степень измельчения сырья, равная 5-7 мм. Уменьшение степени измельчения (размеров частиц) замедляет проникновение экстрагента в сырье и снижает экстракцию биологически активных веществ (Таблица №1).

Таблица 1

**Результаты изучения влияния степени измельчения на выход (экстракцию) экстрактивных веществ и витамина D<sub>3</sub> (соотношение m/V 1:100)**

№	Степень измельчения, мм	Количество экстрактивных веществ, %	Содержание витамина D <sub>3</sub> в составе очищенного сухого мумиё, %
1.	3	Не фильтруется	–
2.	4	Трудно фильтруется	0,86
3.	5	32,25	0,92
4.	6	32,10	0,91
5.	7	31,30	0,84

В следующих исследованиях было изучено влияния температуры на экстракцию. При этом было установлено, что с повышением температуры увеличивается выход (экстракция) экстрактивных веществ и витамина D<sub>3</sub> (Таблица 2).

Таблица 2

**Результаты изучения влияния температуры на выход (экстракцию) экстрактивных веществ и витамина D<sub>3</sub> (соотношение m/V 1:100, размер частиц сырья 5 мм)**

№	Температура экстракции, °С	Количество экстрактивных веществ, %	Содержание витамина D <sub>3</sub> в составе очищенного сухого мумиё, %
1.	20	27,67	0,64
2.	30	31,13	0,86
3.	40	31,55	0,92
4.	50	31,95	0,91
5.	60	32,10	0,1
6.	70	32,22	0,92
7.	80	34,28	0,96
8.	90	35,67	0,98

В результате опытов было установлено, что экстракцию сырья, содержащего мумиё, целесообразно проводить при температуре 60±5°С. Повышение температуры выше 60±5°С приводит к небольшому увеличению высвободившегося количества экстрактивных веществ и витамина D<sub>3</sub> и значительному увеличению затрат энергии.

На основании экспериментов было установлено, что оптимальное соотношение сырья и экстрагента для проведения разовой экстракции составляет 1:10. Увеличение объема экстрагента мало влияет на высвобождение биологически активных веществ, но значительно увеличивает производственные затраты и стоимость получаемой субстанции (Таблица 3).

Таблица 3

**Результаты изучения влияния соотношения сырья и экстрагента на выход (экстракцию) экстрактивных веществ и витамина D<sub>3</sub> (размер частиц сырья 5 мм)**

№	Соотношение сырья и экстрагента	Количество экстрактивных веществ, %	Содержание витамина D <sub>3</sub> в составе очищенного сухого мумиё, %
1.	1:5	32,14	0,92
2.	1:10	32,18	0,96
3.	1:15	32,19	0,98

Для определения времени, затрачиваемого на установление равновесия концентраций при полной и повторной экстракции в системе сырьё-экстрагент была разработана следующая модель. Для этого к сырью, содержащему 50 г мумиё, добавляли воду в соотношении 1:10, температуру в системе доводили до  $60 \pm 5$  °С с помощью водяной бани и подвергали экстракции в течение 5, 6, 7, 8, 9, 10 минут в электрогидроимпульсном потоке. По истечении указанного времени экстракции температуру в системе понижали до комнатной, фильтровали и экстракт высушивали в вакуумной инфракрасной печи при  $75-80$ °С в течение 30 мин. Сухой экстракт оценивали по количеству экстрактивных веществ и витамина D<sub>3</sub> (Таблица 4).

Таблица 4

**Результаты изучения влияния продолжительности (времени) экстракции на выход (экстракцию) экстрактивных веществ и витамина D<sub>3</sub> (соотношение m/V 1:10, размер частиц сырья 5 мм)**

№	Продолжительность (Время) экстракции	Количество экстрактивных веществ, %			Содержание витамина D <sub>3</sub> в составе очищенного сухого мумиё, %		
		I	II	III	I	II	III
1.	5 мин.	29,08	3,1	–	0,88	0,01	–
2.	6 мин.	30,12	2,01	–	0,92	0,04	–
3.	7 мин.	31,18	1,05	–	0,98	0,06	–
4.	8 мин.	32,20	–	–	0,1	–	–
5.	9 мин.	32,22	–	–	0,102	–	–
6.	10 мин.	32,25	–	–	0,105	–	–

По результатам экспериментов оптимальным временем для экстракции мумиё из сырья в электрогидроимпульсном потоке оказалось 8 минут. При этом проведение повторной экстракции не требуется, так как при первой же экстракции можно добиться  $95 \pm 3\%$ -го выхода экстрактивных веществ из сырья.

При проведении процесса экстракции в электрогидроимпульсном потоке увеличивается количество столкновений между фазами, что позволяет максимально извлекать экстрактивные вещества из сырья за короткое время. Сушка в вакуумной инфракрасной печи при температуре  $75-80$ °С в течение 30 мин позволила сохранить витамин D<sub>3</sub> в полученном экстракте без разложения.

Оптимальными условиями для получения очищенного мумиё новым способом экстрагирования являются: однократная экстракция в электрогидроимпульсном потоке в течение 8 мин; степень измельчения экстрагируемого сырья - 5 мм; экстрагентом является вода; соотношение сырья и экстрагента - 1:10; температура экстракции  $60 \pm 5$ °С. Полученный жидкий экстракт высушивают в вакуумной инфракрасной печи при температуре  $75-80$ °С в течение 30 мин. Оптимальные параметры, подобранные для процесса экстракции, были взяты за основу для составления нормативного документа для серийного производства продукта. Оценка качества готовой продукции и эффективности переработки промышленных отходов (нефильтрованных остатков) проводилась путем определения в них содержания витамина D<sub>3</sub> методом ВЭЖХ. На основании полученных результатов разработан регламент на производство.

## Оценка количественного содержания витамина D<sub>3</sub> в очищенном мумиё методом ВЭЖХ

Для оценки качества очищенного мумиё разработана методика определения количественного содержания витамина D<sub>3</sub> (холекальциферола) методом ВЭЖХ. Последовательность выполнения операций при анализе количественного содержания витамина D<sub>3</sub> в мумиё методом высокоэффективной жидкостной хроматографии приведена в диссертации. Параллельно была получена хроматограмма стандартного раствора витамина D<sub>3</sub>, растворенного в н-гексане. При этом время удерживания витамина D<sub>3</sub> в колонке составило 3±0,5 минуты (рисунки 1 и 2).

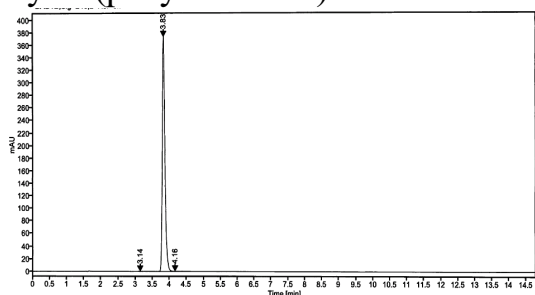


Рис 1. Хроматограмма стандартного раствора витамина D<sub>3</sub>

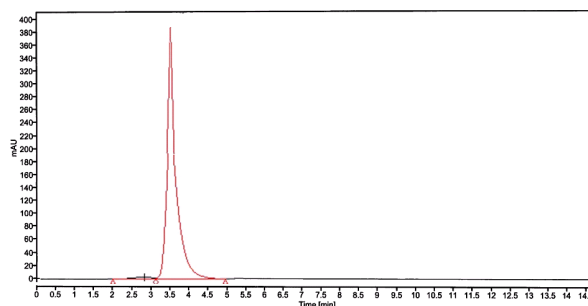


Рис 2. Хроматограмма раствора субстанции очищенного мумиё

Результаты показали, что мумиё содержит 0,95-0,105% витамина D<sub>3</sub>.

### Разработка научно обоснованного и оптимального состава капсульной лекарственной формы на основе субстанции мумиё

Для исследований было использовано мумиё очищенное, соответствующее требованиям ТУ 26179137-09:2020. Фармакологические и клинические исследования показали, что терапевтическая доза мумиё в капсулированной лекарственной форме составляет 150 мг. Это количество занимает в среднем 0,24 см<sup>3</sup> объема. С учетом этого были проведены исследования по выбору капсул подходящего размера (номера) для терапевтической дозы мумиё, результаты которых представлены в таблице 5.

Таблица 5

#### Результаты исследований по выбору капсул подходящего размера (номера) для терапевтической дозы мумиё

Номер капсулы	Средний объем капсулы, см <sup>3</sup>	Объем, занимаемый 150 мг субстанции мумиё, %	Пустой объем, оставшийся в капсуле, %
000	1,37	18,4	81,6
00	0,95	25,2	74,8
0	0,68	35,3	64,7
1	0,5	48,0	52,0
2	0,37	64,8	35,2
3	0,30	80,0	20,0
4	0,21	> 100	—
5	0,13	> 100	—

Как видно из таблицы 5, установленная терапевтическая доза мумиё не вмещается в капсулы номером 4 и 5, а в капсулах номером 000, 00, 0 и 1 эта доза занимает незначительный объем (менее 50% от общего). Поэтому для дальнейших исследований были выбраны капсулы номером 2 и 3. С целью



научного обоснования состава капсул мумиё были изучены технологические характеристики смеси мумиё с различными вспомогательными веществами, в частности, с гидрофобными веществами и адсорбентами, снижающими гигроскопические свойства мумиё (таблица 6).

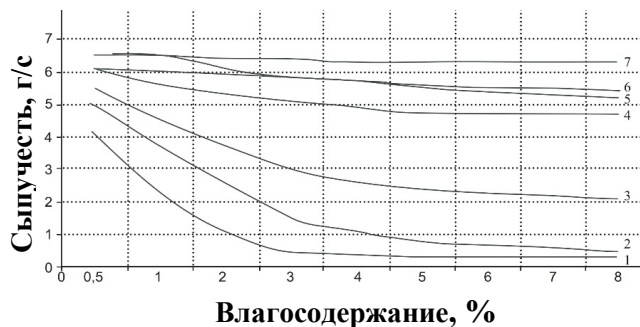
Таблица 6

**Технологические характеристики композиций субстанции мумиё с различными вспомогательными веществами**

№ п/п	Композиции субстанции мумиё с различными вспомогательными веществами	Сыпучесть, г/с	Угол естественного откоса, град. (°)	Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup>		Влагосорбционное свойство, %
				до уплотнения	после уплотнения	
1	Картофельный крахмал	5,90 ± 0,12	36 ± 5	0,76 ± 0,04	0,56 ± 0,07	9,60 ± 0,16
2	Магния оксид	4,85 ± 0,14	48 ± 5	0,84 ± 0,01	0,52 ± 0,02	5,49 ± 0,15
3	Магния гидрокарбонат (4MgCO <sub>3</sub> ·Mg(OH) <sub>2</sub> ·5H <sub>2</sub> O)	5,06 ± 0,10	40 ± 5	0,78 ± 0,02	0,50 ± 0,04	4,83 ± 0,12
4	Аэросил А-300	6,92 ± 0,12	32 ± 5	0,56 ± 0,04	0,49 ± 0,07	3,65 ± 0,13
5	Кальция карбонат	6,80 ± 0,14	33 ± 5	0,80 ± 0,02	0,57 ± 0,03	5,60 ± 0,16
6	Кальция дигидрофосфат	5,8 ± 0,14	35 ± 5	0,72 ± 0,04	0,52 ± 0,06	5,1 ± 0,2
7	Лактоза	6,95 ± 0,08	30 ± 5	0,79 ± 0,01	0,59 ± 0,02	8,82 ± 0,11

Исследования показали, что композиция, содержащая аэросил, выгодно отличается от других по сыпучести и влагосорбционным свойствам. В последующих исследованиях изучалась зависимость сыпучести от влагосодержания в композициях мумиё с различными вспомогательными веществами. Полученные результаты показали, что с увеличением влажности в смесях ухудшается их сыпучесть (рис. 3).

Как видно из рис. 3, композиция мумиё с аэросилом сохраняет свою сыпучесть, несмотря на высокую влажность. Это связано с тем, что аэросил способен демонстрировать неизменную (стабильную) сыпучесть даже при поглощении из воздуха до 40% влаги по отношению к своей массе.



**Рис. 3. Зависимость сыпучести от влагосодержания**

**в композициях мумиё с различными вспомогательными веществами**

1 - картофельный крахмал; 2 - кальция дигидрофосфат; 3 - лактоза; 4 - кальция карбонат; 5 - магния оксид; 6 - магния гидрокарбонат; 7 - аэросил.

Поскольку дисперсность аэросила выше, чем у мумиё, он покрывает поверхность частиц мумиё и подвергает хемосорбции влагу, содержащуюся в воздухе, силанольными группами (Si-OH) посредством водородных связей. В результате ограничивается поглощение влаги частицами мумиё. Согласно литературным данным, аэросил при добавлении в количестве 0,05–1% улучшает сыпучесть порошка, а при добавлении в количестве 1–2% улучшает распадемость. С учетом этого были проведены исследования по подбору его оптимального количества, обеспечивающего получения сыпучей, не

уплотняющейся при хранении, не сорбирующей влагу и не сбивающейся в комки массы. Для этого была изучена сыпучесть масс, полученных путем добавления к мумиё аэросила в количестве 0,25; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5%.

Результаты исследования показали, что добавление аэросила в количестве 0,25-0,5% увеличивает сыпучесть массы в 1,6 раза, а добавление его в более значительных количествах снижает этот показатель в 1,4 раза. Следовательно, добавление аэросила в качестве антифрикционного вещества в количестве 0,25-0,5% является достаточно.

На следующем этапе была изучена зависимость показателя влагосорбции мумиё от концентрации аэросила. Показатель влагосорбции масс, полученных путем добавления к мумиё аэросила в выше указанных количествах, был изучен методом С.А. Носовицкой.

Масса, содержащая 2% аэросила, снижает показатель влагосорбции (влагосорбционное свойство) мумиё в 2,8 раза, обеспечивая тем самым стабильность массы даже в неблагоприятных условиях. Следовательно, отсутствие резкого изменения в показателе сыпучести массы, содержащей указанное количество аэросила, указывает на отсутствие в ней агломерации. Увеличение содержания аэросила (более 2%) не привело к резкому изменению показателя влагосорбции массы, но привело к увеличению её насыпной плотности. А это отрицательно сказывается на капсулируемой массе. Следовательно, оптимальное содержание аэросила в массе составило 2%.

С учетом насыпной плотности ( $0,32 \pm 0,04$  г/см<sup>3</sup>) массы, содержащей аэросил, было установлено, что её количество, содержащее терапевтическую дозу мумиё, не способно заполнить капсулу номером 2. А это потребовало проведения исследований по выбору оптимального наполнителя для данной массы (таблица 7).

Выбор оптимального наполнителя для массы был осуществлен по влиянию его на полноту и скорость высвобождения мумиё из капсул. С этой целью было изучено 4 состава. Изучение скорости высвобождения мумиё из капсул, заполненных различными наполнителями, было проведено в приборе «вращающаяся корзинка». Условия эксперимента: растворители - вода очищенная, образец желудочного сока (300 мл), скорость вращения корзинки 100 об/мин, температура -  $37 \pm 1$  °С.

Таблица 7

**Составы капсульных масс, полученных на основе мумиё**

Компоненты	Номер состава и содержание компонентов в капсуле (мг)			
	1	2	3	4
Мумиё очищенное	150,0	150,0	150,0	150,0
Аэросил А-300	3,0	3,0	3,0	3,0
Магния оксид	18,0	–	–	–
Магния гидрокси карбонат	–	86,0	–	–
Кальция карбонат	–	–	14,0	–
Кальция дигидрофосфат	–	–	–	40,0

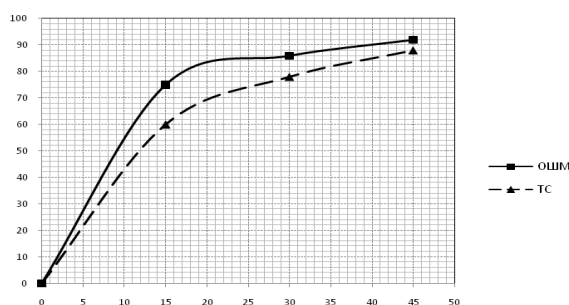
Количество мумиё, высвободившегося в раствор, было определено фотоэлектроколориметрическим методом (ФЭК-56М), в кювете с толщиной слоя раствора 10 мм, при светофильтре №3 с длиной волны  $400 \pm 5$  нм (таблица 8).

**Результаты изучения скорости высвобождения мумиё из капсул,  
заполненных различными наполнителями**

№ п/п	Состав капсулируемой массы	Время, мин.	
		Вода очищенная (ВО)	Модель желудочного сока (МЖС)
1	Магния оксид (MgO)	20±3	10±2
2	Магния гидроксид карбонат (4MgCO <sub>3</sub> ·Mg(OH) <sub>2</sub> ·5H <sub>2</sub> O)	19±3	9±2
3	Кальция карбонат (CaCO <sub>3</sub> )	23±3	11±2
4	Кальция дигидрофосфат (Ca(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> )	15±3	7±2

Как видно из данных таблицы 8, как в воде очищенной, так и в модели желудочного сока из капсулы, заполненной дигидрофосфатом кальция, мумиё высвобождается быстрее, чем из капсул, заполненных другими наполнителями. Кинетика высвобождения мумиё из капсул, заполненных дигидрофосфатом кальция, представлена на рис. 6.

Технология изготовления капсулируемой массы: все компоненты просеивают через капроновое сито №32. Аэросил тщательно перемешивают с мумиё очищенным. Затем к смеси добавляют кальция дигидрофосфат и снова тщательно перемешивают до равномерного распределения компонентов по всей массе. Массу просеивают через сито №10. Полученную массу используют для наполнения капсулы.



**Рис. 6. Результаты изучения кинетики высвобождения мумиё из капсул,  
заполненных дигидрофосфатом кальция**

Капсулируемая масса имеет следующие технологические свойства: сыпучесть - 5,5–6,5 г / мин.; насыпная плотность - 0,52–0,53 г / см<sup>3</sup>.

На основании физико-химических, технологических и биологических исследований выбран оптимальный состав капсулы мумиё, включающий следующие компоненты: мумиё очищенное - 150,0 мг; вспомогательные вещества: Аэросил А-300 - 3,0 мг; Кальция дигидрофосфат - 40,0 мг; Кальция стеарат - 0,3% от общей массы. Оболочка: Средняя масса твердой желатиновой капсулы №2 - 7 мг. Средний масса наполненной капсулы - 200 мг ± 10%. На практике метод прямого инкапсулирования капсулируемой массы без грануляции считается экономически выгодным. Данный метод имеет следующие преимущества: не требует дополнительного оборудования (гранулятор, миксер и др.), снижает энергозатраты, повышает эффективность работы. Предлагаемый капсульный состав на основе мумиё обладает удовлетворительными технологическими свойствами, позволяющими без гранулирования наполнять капсулу. При разработке описанной выше технологии учитывались форма

частиц порошка, потери при измельчении и количественное соотношение веществ. Наполнение капсул производилось с применением устройства «Фетон».

Качество мумиё в капсулах оценивали по основным биологически активным компонентам – аминок- и гуминовым кислотам. Результаты фармакологических и клинических исследований показали, что подобранный состав капсул обеспечивает проявление биологической активности. Исследования показали, что микробиологическая чистота капсул соответствует требованиям ГФ XI и изменений №2, предъявляемым к нестерильным лекарственным формам.

Изучены технологические свойства (сыпучесть, насыпная плотность, влагосорбционное свойство и др.) субстанции мумиё очищенного с гидрофильными свойствами и капсулируемой массы. Экспериментально установлено, что целесообразным регулятором влажности, уменьшающим влагосорбционные свойства мумиё и обеспечивающим получение однородной массы, является аэросил, а наполнителем - кальция дигидрофосфат.

#### Валидация метода анализа капсул мумиё асил 150 мг

Как известно, одним из экспресс-методов определения фармакологически активного вещества в лекарственной форме является метод фотоэлектроколориметрии.

Оценка метода определения количества мумиё в капсулах мумиё-асил - 150 мг посредством валидации: метод был валидирован по таким показателям как линейность, повторяемость, надежность и воспроизводимость.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Microsoft Excel по ГФ XI. Линейность предложенного метода наблюдалась в 8 растворах мумиё очищенного различной концентрации: 0,3; 0,6; 0,9; 1,2; 1,5; 1,8; 2,1; 2,4 мг/мл (рис. 7), приготовленных методом разведения аликвот. Критерием определения линейности метода служил коэффициент корреляции (КК). Если КК имеет значение близкое к 1, то набор данных может быть представлен прямой линией. Обычно значение КК находится в диапазоне 1,00–0,99. Его значение не должно быть меньше 0,99. В нашем примере значение КК было 1,00.

Таблица 9  
Зависимость оптической плотности раствора от концентрации раствора РСО мумиё очищенного

№	Концентрация раствора РСО мумиё очищенного, мг/мл	Оптическая плотность, D <sub>0</sub>
1	0,3	0,105
2	0,6	0,210
3	0,9	0,315
4	1,2	0,412
5	1,5	0,507
6	1,8	0,618
7	2,1	0,715
8	2,4	0,816

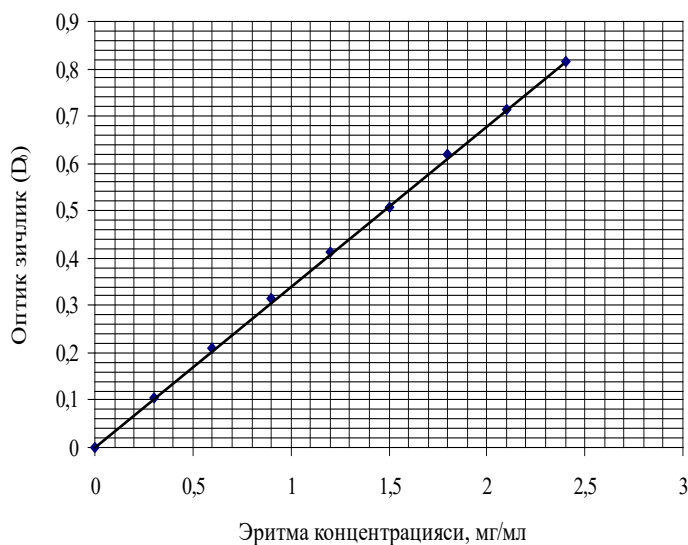


Рис. 7. График зависимости оптической плотности (D<sub>0</sub>) раствора РСО мумиё очищенного от концентрации раствора

Повторяемость метода определяли 6 раз по количеству очищенного мумиё, содержащегося в образце капсулы. Критерий повторяемости обычно выражается посредством значения относительного стандартного отклонения (ОСО). Это значение не должно превышать 10% в соответствии с общими требованиями методов, приведенных в ГФ. Значение относительного стандартного отклонения (ОСО) предложенного нами метода, как показано в таблице 10, составило 9,65%, т.е. можно сделать вывод, что повторяемость метода была обеспечена.

Воспроизводимость метода выражается значением критерия ОСО. Это значение не должно превышать 15% по общему методу анализа. В нашем эксперименте значение ОСО находился в диапазоне 6,38–3,75%, и в среднем составило 5,405% для 5 образцов.

Таблица 10

**Результаты определения повторяемости предложенного метода**

Номер опыта	Навеска, взятая для анализа, г	Результаты количественного определения мумиё в капсулах, г
1	1,4307	1,40
2	1,5122	1,48
3	1,5231	1,49
4	1,5535	1,52
5	1,5910	1,58
6	1,5921	1,62
Среднее значение, г		1,51
Среднее значение ОСО, %		9,65

Надежность метода определялась методом «добавок (добавления)». Эксперимент проводился на содержимых 5 образцов капсул, использованных для определения воспроизводимости. К образцам, с рассчитанным (вычисленным) количеством мумиё в капсуле, соответственно добавляли по 0,03; 0,06; 0,09; 0,12; 0,15 г РСО мумиё очищенного. Сначала рассчитывали количественное содержание мумиё в капсульной массе теоретически, а затем анализируя фотоэлектроколориметрическим методом. Значения, полученные в эксперименте, сравнивали с теоретически рассчитанными. При этом теоретически рассчитанные значения были приняты за 100%, а значения процентного содержания, полученные в эксперименте, были сопоставлены с теоретически рассчитанными значениями.

Если значения, полученные в эксперименте, отличаются от теоретических значений примерно на  $100 \pm 5\%$ , то метод считается надежным. В разработанном нами методе средний процент надежности находился в диапазоне 98,13–101,60%, а среднее значение, найденное в эксперименте, составило 99,54%.

**В приложениях к диссертации** приведены акты о практическом применении результатов исследования (научной новизны), фармакологические и клинические отчеты, стандарты производственных технологических инструкций и технических условий предприятия, а также свидетельства об их внедрении в производство.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые в процессе измельчения сырья мумиё (камня мумиё) были использованы электрические гидроимпульсы с частотой (вибросчастотой) 100-130 Гц и напряжением 50 кВ. При этом наблюдалось эффективное и быстрое течение процесса измельчения. Полученный водный раствор мумиё был отфильтрован, а полученный фильтрат был подвергнут выпариванию до получения раствора мумиё с концентрацией 16-20%. Затем этот раствор был высушен в камере инфракрасной вакуумной сушилки вместимостью 9 м<sup>3</sup> (3,8x2,2) под вакуумом - 0,80. Эксперименты показали, что предложенный метод сушки позволяет сократить продолжительность сушки в 5-6 раз по сравнению с существующим методом сушки, предотвратить потерю и распад ценного конечного продукта.

2. Определено количественное содержание витамина D<sub>3</sub> в порошке «мумиё очищенного» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, доказано, что данный показатель был равен 0,96%.

3. При добавлении в качестве антифрикционного вещества 3 мг аэросила к капсулируемой массе мумиё наблюдалось уменьшение влагосорбционного свойства массы в 2,8 раза и увеличение сыпучести в 1,6 раза. Установлено, что введение в качестве наполнителя 40 мг кальция дигидрофосфата к капсулируемой массе улучшает её растворимость и увеличивает долю кальция и фосфора в массе.

4. Разработаны и утверждены фармакопейная статья предприятия на порошок «мумиё очищенное», а также Технические условия и Технологическая инструкция для капсул «АСР мумиё асил» по 150 мг. Получено разрешение МЗ РУз на производство и применение данной субстанции и биологически активной добавки.

5. Налажено серийное производство порошка «Мумиё очищенное» и капсул «АСР мумиё асил» по 150 мг в предприятии ООО «PHARM ENGINEERING».

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019. FAR.32.01  
ON CONFERMENT OF SCIENTIFIC DEGREES  
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

---

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

**SALIKHOV FARKHOD DANİYAROVICH**

**DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND STANDARDIZATION  
OF CAPSULES MUMIYO ASIL**

**15.00.01-technology of drugs  
15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy**

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

**Tashkent – 2022**

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on pharmaceutical sciences has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B 2019.1. PhD/Far47.

The dissertation has been prepared at the Tashkent Pharmaceutical institute.

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

**Scientific supervisors:**

**Aminov Sabirdjan Nigmatovich**

Doctor of Chemical Sciences, professor

**Rahmatullaeva Mavjuda Mamatairovna**

Doctor of Pharmaceutical Sciences, associate professor

**Official opponents:**

**Ganieva Khilola Gayratovna**

Doctor of Pharmaceutical Sciences

**Iskandarova Shokhista Fekhruzovna**

Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

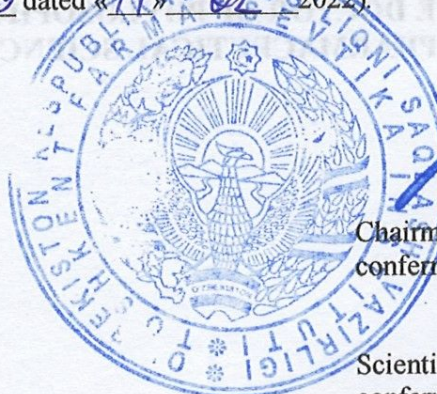
**Leading organization:**

**SUE «State center for expertise and standardization of medicines, medical devices and medical equipment» agency for the development of the pharmaceutical industry under the ministry of Health of the Republic of Uzbekistan**

Defense will take place on «3» March 2022 at 15<sup>00</sup> at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent Pharmaceutical institute (Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent pharmaceutical institute (№29). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on «14» 02 2022.  
(Protocol at the register №29 dated «14» 02 2022).



**K.S. Rizaev**

Chairman of scientific council on conferment of scientific degrees, D.M.Sc.

**Y.S. Karieva**

Scientific secretary of scientific council on conferment of scientific degrees, D.Pharm.Sc., professor

**F.F. Urmanova**

Chairman of scientific seminar Under scientific council on conferment of scientific degrees, D.Pharm.Sc., professor



## **INTRODUCTION (dissertate abstract of doctor of philosophy (PhD))**

**The aim of the research work** is to develop a high-tech technology for obtaining purified dry extract from raw materials of local mumiyu and to develop optimal technology and methods for standardization of mummy Asil capsules based on the obtained dry extract.

**As an object of research**, are raw mummy, purified mummy powder (substance), excipients and an encapsulated dosage form based on mummy powder.

### **The scientific novelty of the research is as follows:**

for the first time, a new technology has been developed that allows preserving the entire complex of bioactive substances in a highly effective dry extract, consisting of the stages of electrohydropulse solid-phase extraction, ultrafiltration, and evaporation of the purified liquid extract, vacuum infrared drying of a concentrated thick extract to obtain a powder - a substance of purified mumijo from raw mumijo;

the optimal conditions for the extraction process were established by determining the quantitative content of amino-, fatty and humic acids in the mumijo;

a high-performance liquid chromatography method has been developed to determine the amount of vitamin D<sub>3</sub> in mumijo.

for the first time, the optimal composition and technology of a dietary supplement in capsules with the use of aerosil and calcium dihydrogen phosphate as excipients have been developed.

**Implementation of the research results.** Based on the scientific results obtained on the development and standardization of the technology of the mumijo capsule:

the article of the enterprise pharmacopoeia for the purified mumijo substance is approved by the State Unitary Enterprise "State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment" (KFM 42 Uz-2217941-1575-2017) and approved for use in medicine (certificate № DV/M.00043/02/15). As a result, it was allowed the production of a drug substance that was a local natural raw material;

technical conditions for biologically active additive "ASR mumijo asil" (Ts 26179137-09: 2020) and Technological instructions for its production (TI 26179137-09: 2020) approved by the Service of Sanitary and Epidemiological Surveillance and Public Health of the Republic of Uzbekistan. As a result, PHARM ENGINEERING LLC was able to produce a biostimulating, adaptogenic biologically active supplement in capsule form;

preclinical trials have shown specific pharmacological activity of "ASR mumijo asil" capsules (Letter No. 8n-3/280 of 15 October 2018 from the Ministry of Health). As the result it gave a way for the production of biostimulating, adaptogenic activity and harmless biologically active supplement;

industrial regulations for purified mumijo substance were developed and approved in collaboration with JV "REMEDY GROUP" LLC (PR 42 Uz-03873 / 22175941-2233-2016). As a result, it allowed the company to produce a drug with a biostimulating, adaptogenic effect.

### **The structure and volume of the dissertation**

The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, a list of references and an appendix. The volume of the dissertation is 120 pages.

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

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Салихов Ф.Д., Аминов С.Н. Мумиё таркибидаги  $D_3$  витаминини юқори самарали суяқлик хроматография усулидаги таҳлил// Фармацевтика журнали. – Тошкент. 2010. – №4. – Б. 46-48. (15.00.00., №5).

2. Салихов Ф.Д., Юнусходжаев А.Н., Аминов С.Н. Мумиё капсуласининг таркибини танлаш ва технологик параметрларини ўрганиш// Фармацевтика журнали. – Ташкент, 2012. – №2.- Б. 43-48. (15.00.00., №4).

3. Salikhov F.D., Rahmatullayeva M.M., Usmanova Z.U., Mirkhamidova P., Tuychieva D. S. What is known about the mummy and what is being done?// Chinese Journal Of Industrial Hygiene and Occupational Diseases.-2021.- Vol. 39, Issue 13.-P.55-59. (Scopus =0,4).

4. Салихов Ф.Д., Аминов С.Н., Рахматуллаева М.М., Шарипов А.Т. Способ получения мумиё в капсулах // Патент на полезную модель РУЗ FAP 01478, 28.02.2020 г.

5. Aminov S.N., Salihov F.D, Rahmatullaeva M.M. Development Of Methods For Cleaning, Quality Control And Standardisation Of Mummies// International Journal of Bio-Science and Bio-Technology. -2019.-Vol. 11., Issue 9.- P. 168-184. (SJIF=7,57).

**II бўлим (II часть; II part)**

6. Salikhov F.D., Rahmatullayeva M.M., Mirkhamidova P. Development of Cleaning Methods, Quality Control and Standardization, Comparative Study of Acute Toxicity and Specific Activity of Mumiyo//Annals of the Romanian Society for Cell Biology. -2021.- Vol.25, Issue 1.- P. 6953-6966.

7. Салихов Ф.Д., Маматкулов М., Юнусходжаев А.Н., Аминов С.Н., Сафаров Ж.Э., Норкулова К.Т. Вариация режимов сушки мумиё с целью максимального сохранения его биоактивных компонентов// Конференция «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвящённой 70 летию со дня рождения академика Х.Н. Арипова.: Тезисы докладов. – Ташкент. – 2010. – С. 223.

8. Салихов Ф. Д., Аминов С.Н. Определение общего количества белков в составе мумиё очищенного// Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации». – Ташкент. 2013. – С.120-122.

9. Салихов Ф.Д., Аминов С.Н., Рахматуллаева М.М. Разработка состава и технологии капсул мумиё асил 150 мг// Материали II международной научно-практической конференции «ЛІКІ-ЛЮДИНІ. Сучасні проблеми фармакотерапії I призначення лікарських засобів». Харьков. 2019 - С. 23-29.

10. Салихов Ф.Д., Рахматуллаева М.М., Аминов С.Н., Шарипов А.Т. Янги таркибдаги мумиё асл капсулалари// Абу Али ибн Сино (Авицена) и современная медицина. Сборник III международной научно-практической конференции. – Ташкент. 2020. – С.73-75.

11. Салихов Ф.Д., Рахматуллаева М.М., Аминов С.Н., Подбор вспомогательных веществ для устранения гигроскопичности капсульной массы мумиё асил 150 мг// Материали IV международной научно-практической конференции «ЛІКІ-ЛЮДИНІ. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів». – Харьков. 2020. - С. 489.

12. Салихов Ф.Д., Рахматуллаева М.М. Элементный, жирно- и аминокислотный состав капсулы « АСР Мумиё асил»// Абу али Ибн Сино: инсон саломатлиги ва экология илмий-амалий конференцияси. – Урганч. 2020. Б. 63-64.

Автореферат «Фармацевтика журнали» таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб,  
ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

**Босмахона лицензияси:**



**9338**

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитураси.  
Рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табоғи: 3,5. Адади 100. Буюртма № 19/22.

Гувоҳнома № 851684.  
«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.  
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.