

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

KALİNOL PLUS VƏ FAGOLİN PREPARATLARININ YÜKSƏK EFFEKTİLİ MAYE XROMATOQRAFİYA İLƏ TƏYİNİ ÜSULUNUN İŞLƏNİB HAZIRLANMASI VƏ VALİDASIYASI

İxtisas: 3400.02 – “Əczaçılıq kimyası, farmakoqnoziya”

Elm sahəsi: Əczaçılıq

İddiaçı: **Emilya Zakir qızı Balayeva**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2021

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin Əczaçılıq kimyası kafedrasında və Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Analitik Ekspertiza Mərkəzinin laboratoriyasında yerinə yetirilmişdir

Elmi rəhbər: əczaçılıq elmləri doktoru, professor
Tahir Abbasəli oğlu Süleymanov

Rəsmi opponentlər: əczaçılıq elmləri doktoru, professor
Qayıbverdi Bəşir oğlu İsgəndərov

əczaçılıq üzrə fəlsəfə doktoru,
biologiya elmləri doktoru, professor
Şəfiqə Ənvərovna Topçuyeva

əczaçılıq üzrə fəlsəfə doktoru
Fərid İsgəndər oğlu Əliyev

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən BFD 4.02 Birdəfəlik Dissertasiya şurası

Dissertasiya şurasının sədri:

_____ əczaçılıq elmləri doktoru, professor
Yusif Balakərim oğlu Kərimov

Dissertasiya şurasının elmi katibi:

_____ əczaçılıq üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Sənəm Eldar qızı Əliyeva

Elmi seminarın sədri:

_____ əczaçılıq elmləri doktoru, professor
Cavanşir İsa oğlu İsayev

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi

Dərman vasitələrinin keyfiyyətinə nəzarət məqsədilə yeni və yüksək həssaslığa malik analitik üsulların işlənilib hazırlanması, eləcə də istifadədə olan üsulların təkmilləşdirilməsi əczaçılıq kimyası elminin qarşısında duran mühüm problemlərdən biridir. Dərman preparatlarının istehsalına olan müasir tələblərə müvafiq olaraq, validasiya edilmiş analitik üsulların tətbiqi həm yeni dərman preparatlarının istehsalı, həm də istifadəsi zamanı onların keyfiyyətinə nəzarəti həyata keçirmək üçün vacibdir^{1,2}.

Dərman preparatlarının keyfiyyətinin təmini sistemində xammalın və dərman preparatının keyfiyyətinə analitik nəzarət mühüm əhəmiyyətə malikdir. Analitik nəzarəti həyata keçirmək üçün istifadə edilən üsulların dəqiq və etibarlı nəticələr verməsini təmin etmək məqsədilə, həmin üsulların validasiyası həyata keçirilir. Analitik üsulların validasiyası dərman vasitələrinin həm istehsalı, həm də istifadəsi müddətində keyfiyyətə nəzarət laboratoriyalarında həyata keçirilir³.

Müxtəlif üsullar əsasında dərman vasitələrinin keyfiyyətinə dair milli standartların hazırlanması, onların effektivliyi və təhlükəsizliyinin təminatıdır. Fərqli analitik üsullardan istifadə zamanı, dərman vasitəsinin keyfiyyətinə aid yekun nəticə üsulun etibarlılığından əhəmiyyətli dərəcədə asılıdır. Respublikamızda da göstərilən sahənin araşdırılmasına, öyrənilməsinə və tətbiqinə xüsusi önəm verilməlidir. Dərman vasitələrinin istehsalında, elmi-tədqiqat

¹ Keyur, B. Overview of Validation and Basic Concepts of Process Validation / B.Keyur, D.Khushboo, P.Sushma [et al.] // Scholars Academic Journal of Pharmacy, - 2014. 3 (2), - p. 178-190.

² Mahar, P. Pharmaceutical Process Validation: An Overview / P.Mahar, A.Verma // International Journal Of Pharmaceutical Research And Bio-Science, - 2014. 3 (4), - p. 243-262.

³ Ashish, C. Analytical Method Development and Validation: A Concise Review / C.Ashish, M.Bharti, C.Priyanka // Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques, - 2015. Jan; 28, 6 (1), - p. 1-5

və keyfiyyətə nəzarət laboratoriyalarında analitik üsulların validasiyası geniş tətbiq edilir^{4,5,6}.

Dərman vasitələrinin istehsalı və istifadəsini rəqlamentləşdirən bir sıra beynəlxalq qurum və təşkilatların sənədlərində, o cümlədən etibarlı istehsalat praktikası (GMP) və etibarlı laborator praktikası (GLP) prinsiplərinə görə də analitik üsulun validasiyası mühüm tələblərdən biridir⁷.

Dərman vasitələrinin analizinin effektivliyi müasir fiziki-kimyəvi üsulların tətbiqi ilə əlaqədardır. Sön dövrdə xromatoqrafiya üsulları, o cümlədən də yüksək effektiv maye xromatoqrafiya (YEMX) üsulu əzçaılıq analizində mühüm praktik əhəmiyyət kəsb edir. Bu üsul yüksək həssaslığı, spesifikliyi və analiz qısa müddətdə yerinə yetirilməsi kimi mühüm üstünlüklərə malikdir⁸.

“Kalinol plus” preparatının tərkibində əsas təsiredici komponentlər kalium-bromid və kəklivotu ekstraktı, “Fagolin” preparatında əsas təsiredici komponentlər fıstıq meyvəsinin yağı və dekspantenoldur. Hal-hazıra qədər “Kalinol plus” preparatının keyfiyyətinə nəzarəti həyata keçirmək məqsədilə yalnız kalium bromidə aid eyniliyi və miqdarı təyini üzrə analizlər aparılır ki, bu da qənaətbəxş deyildir. “Fagolin” preparatının analizində qaz-maye xromatoqrafiya üsulundan istifadə olunur. Hər iki preparatın analizi məqsədilə müasir analitik üsulun işlənilib hazırlanması və yaxud istifadə olunan üsulun təkmilləşdirilməsi aktualdır^{4,9}.

⁴ Süleymanov, T.A. "Fagolin" məlhəminin yüksək effektiv maye xromatoqrafiya ilə miqdarı təyinat üsulunun validasiyası / T.A.Süleymanov, E.Z.Balayeva, Ü.R.Abdullayeva // Azərbaycan Əzçaılıq və Farmakoterapiya jurnalı, - 2015. 1, - s. 22-29.

⁵ Əliyev, H.M. Əzçaılıqda analitik üsulların validasiyası / F.İ. Əliyev, R.V. Əfəndiyev, R.T. Şükürov // Azərbaycan Əzçaılıq və Farmakoterapiya Jurnalı, - Bakı: - 2012. 2, -s.5-10.

⁶ Леонтьев, Д.А. Валидация аналитических методик и испытаний система / Фармакопейных стандартных образцов Государственной Фармакопеи Украины Фармаком / -Харков: - 2002. 1, - с.36-43.

⁷ WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles // WHO Technical Report Series, - 2014. 986, - p.90-91.

⁸ Olah, E. Comparative study of new shell-type, sub 2-mm fully porous and monolith stationary phases, focusing on mass-transfer resistance / E.Olah, S.Fekete, J.Fekete [et al.] // Chromatogr. A, - 2010. 1217 (23), - p. 3642-3653.

⁹ Süleymanov, T.A.Liquid Chromatographic Determination of Thymol in a Pharmaceutical Formulation / T.A.Süleymanov, E.Z.Balayeva, A.Jouyban [et al.] // Latin American Journal of Pharmacy, - 2020. 39, - p. 1509-1514

Beləliklə, “Kalinol plus” və “Fagolin” preparatlarının yüksək effektiv maye xromatoqrafiya üsulu ilə analizi və üsulun validasiyası aktualdır.

Tədqiqatın obyektı və predmeti

Tədqiqat obyektı kimi “Kalinol plus” (DQ: №15-00336) və “Fagolin” (DQ:№11-00087) preparatları istifadə edilmişdir.

Tədqiqatın predmeti isə “Kalinol plus” və “Fagolin” preparatlarının yüksək effektiv maye xromatoqrafiya ilə miqdarı təyini üsullarının analizidir.

Tədqiqatın məqsədi və vəzifələri

İşin məqsədi - “Kalinol plus” və “Fagolin” preparatlarının yüksək effektiv maye xromatoqrafiya ilə miqdarı təyini üsullarının işlənilib hazırlanması və üsulun validasiya qiymətləndirilməsidir.

Göstərilən məqsədə çatmaq üçün aşağıdakı **vəzifələr** planlaşdırılmışdır:

1. “Kalinol plus” preparatının tərkibinə daxil olan əsas təsiredici komponentlərin yüksək effektiv maye xromatoqrafiya ilə analizi üsulu üçün optimal xromatoqrafik şəraitin müəyyən edilməsi;
2. “Fagolin” preparatında dekspantenolun yüksək effektiv maye xromatoqrafiya-mass spektroskopiyaya üsulu ilə miqdarı təyini üçün optimal xromatoqrafik parametrlərin seçilməsi;
3. “Kalinol plus” preparatında timolun yüksək effektiv maye xromatoqrafiya ilə miqdarı təyini üsulunun işlənilib hazırlanması;
4. “Fagolin” preparatında dekspantenolun YEMX ilə miqdarı təyini üsulunun təkmilləşdirilməsi;
5. “Kalinol plus” preparatında timolun YEMX ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya göstəricilərinin müəyyən edilməsi;
6. “Fagolin” preparatında dekspantenolun YEMX-KS-KS üsulu ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya qiymətləndirilməsi.

Tədqiqat metodları. “Fagolin” preparatında dekspantenolun miqdarı təyini məqsədilə yüksək effektiv maye xromatoqrafiya-kütlə spektrometriya/kütlə spektrometriya, “Kalinol plus” preparatında timolun miqdarı təyini məqsədilə yüksək effektiv maye xromatoqrafiya-ultrabənövşəyi üsullarından istifadə edilmişdir.

Tədqiq edilən preparatların YEMX-KS/KS və YEMX-UB ilə miqdarı təyini üsullarının validasiya qiymətləndirilməsi aparılmış və alınan nəticələr parametrik və qeyri-parametrik üsullarla statistik işlənmişdir.

Müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar

- “Kalinol plus” preparatında timolun YEMX ilə analizi üçün müəyyən edilmiş optimal xromatoqrafik şərait əsasında işlənib hazırlanmış miqdarı təyini üsulu preparatın keyfiyyətinə nəzarəti həyata keçirməyə imkan verir;
- “Fagolin” məlhəmində dekspantenolun YEMX-KS-KS ilə işlənib hazırlanmış, təkmilləşdirilmiş miqdarı təyini üsulu preparatın istehsalı və satışı mərhələlərində onun keyfiyyətinə nəzarəti həyata keçirməyə imkan verir;
- “Kalinol plus” preparatında timolun YEMX ilə miqdarı təyini üsulunun müəyyən edilmiş validasiya parametrləri, üsulun dəqiqlik, düzgünlük, spesifiklik, xəttilik, sistem uyğunluğu və dayanıqlıq göstəricilərinə malik olduğunu göstərir;
- “Fagolin” məlhəmində dekspantenolun YEMX-KS-KS ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya qiymətləndirilməsi, üsulun üsulun dəqiqlik, düzgünlük, spesifiklik, xəttilik, sistem uyğunluğu və dayanıqlıq göstəricilərinə malik olduğunu göstərir.

Tədqiqatın elmi yeniliyi

İlk dəfə olaraq, “Kalinol plus” preparatında timolun YEMX ilə analizi üçün optimal xromatoqrafik şərait müəyyən olunmuş və miqdarı təyini üsulu işlənib hazırlanmışdır.

“Fagolin” preparatında dekspantenolun YEMX-KS-KS ilə analizi üçün optimal şərait, eləcə də xromatoqrafik sistemin yararlığı müəyyən olunmuş və miqdarı təyini üsulu işlənib hazırlanmışdır.

İlk dəfə olaraq, “Kalinol plus” preparatında timolun YEMX ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya göstəriciləri müəyyən edilmiş və üsulun qənaətbəxş dəqiqlik, düzgünlük, spesifiklik, xəttilik və dayanıqlıq göstəricilərinə malik olduğu aşkar edilmişdir.

İlk dəfə olaraq, “Fagolin” məlhəmində dekspantenolun YEMX-KS-KS üsulu ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya qiymətləndirilməsi aparılmış və üsulun qənaətbəxş spesifiklik,

düzgünlük, dəqiqlik, xəttilik, dayanıqlıq və sistem uyğunluğu göstəricilərinə malik olduğu müəyyən edilmişdir.

“Fagolin” preparatında dekspantenolun YEMX ilə miqdarı təyini üsuluna dair patent (İ 2019 0090) alınmışdır.

Tədqiqatın nəzəri və praktiki əhəmiyyəti

“Kalinol plus” preparatında timolun YEMX ilə ilk dəfə işlənilib hazırlanmış miqdarı təyini üsulu preparatın istehsalı, eləcə də satışı mərhələlərində onun keyfiyyətinə nəzarəti həyata keçirməyə imkan verir. Təklif olunmuş üsul “Azərfarm” əczaçılıq zavodunda preparatın istehsalı prosesində, eləcə də Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin Analitik Ekspertiza Mərkəzində preparatın keyfiyyətinin qiymətləndirilməsi işində istifadə olunur.

“Fagolin” preparatında dekspantenolun YEMX-KS-KS ilə təkmilləşdirilmiş miqdarı təyini üsulu “Azərfarm” əczaçılıq zavodunda, eləcə də Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin Analitik Ekspertiza Mərkəzində preparatın keyfiyyətinə nəzarətin həyata keçirilməsi məqsədilə istifadə olunur.

“Kalinol plus” preparatında timolun YEMX ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya qiymətləndirilməsi həyata keçirilmiş və alınan nəticələr preparatın istehsalı və Dövlət qeydiyyatına alınması mərhələsində istifadə olunur.

“Fagolin” məlhəmində dekspantenolun YEMX-KS-KS ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya göstəriciləri müəyyən edilmiş və alınan nəticələr preparatın istehsalı və Dövlət qeydiyyatına alınması mərhələlərində istifadə edilir.

“Kalinol plus” və “Fagolin” preparatlarının YEMX ilə miqdarı təyini üsulunun işlənib hazırlanmasına dair praktik tövsiyələr Azərbaycan Tibb Universitetinin Əczaçılıq kimyası kafedrasında müvafiq dərman preparatları bölmələrinin tədrisində istifadə olunur.

Aprobasiyası və tətbiqi

Disseratsiya işinin ayrı-ayrı hissələri üzrə alınmış nəticələr Azərbaycanda keçirilən I və II Elm Festivallarında (2014, 2016), Azərbaycan Tibb Universitetinin “Təbabətin aktual problemləri” yekun elmi konfransında (2015), II международной научно-практической интернет-конференции “Аналитическая химия у фармации” (2016, Харьков), XXIII Российский национальный

конгресс «Человек и лекарство» (2016, Россия), “International scientific review of the problems and prospects of modern science and education” (2016, Boston/USA), “Əziz Əliyevin anadan olmasının 120 illik yubileyi” münasibətilə ATU-da keçirilən elmi-praktik konfransı (2017), Azərbaycanın dövlət müətəqilliyinin bərpasının 25-ci il dönümünə həsr olunmuş “Təbabətin aktual problemləri” (2017), Azərbaycan xalq cümhuriyyətinin 100 illik yubileyinə həsr olunmuş “Təbabətin aktual problemləri” elmi-praktik konfrans (2018), “II всероссийский межвузовский ГХР саммит с международным участием “Выбор лучших. Время вперед” (2018, Сочи), III международно научно-практической интернет-конференции (2019, Харьков) və Azərbaycan Tibb Universitetinin “Tibb fakültəsinin yaradılmasının 100 illik yubileyinə” həsr olunmuş beynəlxalq elmi-praktik konfransında (2019) və “Əczaçılığın müasir problemləri” mövzusunda Azərbaycan Əczaçıların V Beynəlxalq Elmi konqresində (2020) məruzə edilmişdir.

Dissertasiya materialları əsasında 21 elmi iş, o cümlədən, 9 məqalə, 11 tezis nəşr olunmuş və 1 patent alınmışdır.

Əldə edilən nəticələr Azərbaycan Tibb Universitetinin Əczaçılıq kimyası kafedrasında müvafiq dərman preparatları bölmələrinin tədrisində, “Azərfarm” LTD zavodunda və Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin Analitik Ekspertiza Mərkəzində preparatların dövlət qeydiyyatına alınması eləcə də, preparatların keyfiyyətinə nəzarətin həyata keçirilməsi məqsədilə istifadə olunur.

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı

Tədqiqatlar Azərbaycan Tibb Universitetinin Əczaçılıq kimyası kafedrasında və Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Analitik Ekspertiza Mərkəzinin laboratoriyasında yerinə yetirilmişdir.

Dissertasiyanın struktur bölmələrinin ayrılıqda həcmi qeyd olunmaqla dissertasiyanın işarə ilə ümumi həcmi

İş kompüterdə yığılmış 187 səhifədən, o cümlədən giriş hissə, ədəbiyyat icmalı, tədqiqatın material və metodları və 3 fəsil şəxsi tədqiqatlar, yekun, nəticələr, praktik tövsiyələr və ədəbiyyat siyahısından (11 vətən və 223 xarici ölkə alimlərinin ədəbiyyat

mənbələri, 5 internet saytı) ibarətdir. Tədqiqat işində 45 cədvəl, 28 şəkil və 32 düstur verilmişdir.

Dissertasiyanın struktur bölmələrinin ayrı-ayrılıqda işarələrlə həcmi, şəkillər, cədvəllər və ədəbiyyat siyahısı istisna olmaqla girş 11369, I fəsil 53762, II fəsil 30645, III fəsil 20828, IV fəsil 25702, V fəsil 34551, yekun hissə 19784, nəticələr 2473, praktik tövsiyələr 531, ixtisarlara siyahısı 1437 işarədən ibarətdir. Dissertasiyanın ümumi həcmi isə 201092 işarədən ibarətdir.

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Dissertasiya işində qarşıya qoyulan vəzifələri həyata keçirmək üçün müxtəlif reaktiv və avadanlıqlardan istifadə edilmişdir.

“Fagolin” məlhəmində dekspantenolun miqdarı təyini UB-detektorlu YEMX-Agilent-1100 (ABŞ) xromatoqrafında aparılmışdır. Hərəkətsiz faza kimi hissəciklərin ölçüsü 5 mkm olan “Zorbax SB-C18” (4.6 x 250 mm) kolonkası istifadə edilmişdir.

“Fagolin” məlhəmində dekspantenolun miqdarı təyini üçün xromatoqrafiyada istifadə edilən sistemlərin hazırlanmasında 9:1 nisbətdə 85%-li orto fosfat turşulu su (Merck/Almaniya, seriya nömrəsi: K44422173316) və asetonitril (*YEMX Grade*, Merck/Almaniya, seriya nömrəsi: I674930 308), 98,9% təmizliyinə malik dekspantenol standartı (*USP/Rockville, reference standard*, seriya nömrəsi: K0I270), matrisa (Azərfarm LTD; şərq fıstığı yağı, vazelin yağı, qliserin, distillə monoqliserid, nipagin, nipazol, təmizlənmiş su, aerosil), model qarışıq və blank məhluldan istifadə edilmişdir.

“Kalinol plus” şərbətində timolun miqdarı təyini UB-detektorlu YEMX-Agilent-1100 (ABŞ) xromatoqrafında aparılmışdır. Hərəkətsiz faza kimi hissəciklərin ölçüsü 5 mkm olan “Zorbax SB-C18” (4.6 x 250mm) kolonkası istifadə olunmuşdur.

“Kalinol plus” şərbətində timolun miqdarı təyini üçün xromatoqrafiyada istifadə edilən sistemlərin hazırlanmasında su və asetonitril (*YEMX Grade*, Merck/Almaniya, seriya nömrəsi: I674930 308), timol standartı (*KRKA/Sloveniya, seriya nömrəsi: UG1456*),

matrisa (şəkər şərbəti, kalium-bromid, 80%-li etil spirti), model qarışıq və hərəkətli fazadan istifadə edilmişdir.

“Kalinol plus” şərbətində kalium bromidin miqdarı təyini üçün titrləmə üsulundan da istifadə edilmişdir. “Kalinol plus” şərbətində kalium-bromidin miqdarı titrləmə ilə təyini üçün duru nitrat turşusu, kalium-bromid standartı (SigmaAldrich), 0.1 M gümüş nitrat (Vecton), dəmir-ammonium zəyi (Vecton), 0.5%-li kalium permanqanat (Эцpos), 0.1 M ammonium-rodanid, model qarışıq (şəkər şərbəti, kəklikotu ekstraktı, 80%-li etil spirti və aktiv substansiyadan (kalium-bromid)), matrisadan (şəkər şərbəti, kəklikotu ekstraktı və 80%-li etil spirti («Azərfarm LTD») istifadə edilmişdir.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ MÜZAKİRƏSİ

Tibb təcrübəsində dərinin irinli-iltihabi xəstəlikləri zamanı istifadə edilən dərman preparatları içərisində məlhəmlər aparıcı mövqeyə malikdir. “Fagolin” məlhəmi (Dövlət qeydiyyat nömrəsi: №11-00087) dermatitlərin, stafilokoklar tərəfindən törədilən piodermiyaların, yüngül və orta dərəcəli yanıqların, yumşaq toxumaların yaraları, o cümlədən cərrahiyyə əməliyyatından sonrakı yaraların, çətin sağalan dəri transplantları və dəri çatlarının müalicəsində istifadə edilir.

“Fagolin” məlhəminin (100 q) tərkibi:

Şərq fıstıq yağı	– 3,0 q
Dekspantenol	– 5,0 q
Vazelin yağı	– 15,0 q
Qliserin	– 8,0 q
Distillə monoqliserid	– 30,0 q
Nipagin	– 0,1 q
Nipazol	– 0,2 q
Təmizlənmiş su	– 100 q-a qədər

“Fagolin” məlhəmi “Azərfarm LTD” əczaçılıq zavodunda istehsal edilir və preparatın tərkibində əsas təsiredici maddələrdən olan piyli yağların analizi Qaz-maye xromatoqrafiyası üsulu ilə

həyata keçirilir. Dərman vasitələrinin qeydiyyatı, eləcə də təkrar qeydiyyatı mərhələlərində yerli və beynəlxalq tənzimləyici orqanların əsas tələblərindən biri də analitik üsulun validasiyasının həyata keçirilməsidir. Analiz nəticələrinin həqiqiliyi və dəqiqliyinin təminatı üçün də tədqiq edilən analitik üsulun validasiyası zəruridir.

“*Kalinol plus*” şərbəti (Dövlət qeydiyyat nömrəsi: №15-00336) “Azərfarm LTD” zavodunda istehsal edilir, tibb təcrübəsində tənəffüs yollarının kəskin və xroniki iltihabı zamanı bəlgəmgətirici vasitə kimi istifadə edilir.

“*Kalinol plus*” şərbətinin (100 q) tərkibi:

Kəklivotu ekstraktı	– 12 q
Kalium bromid	– 1 q
Şəkər şərbəti	– 82 q
Etil spirti (80%-li)	– 5 q

Dissertasiya işinin planına müvafiq olaraq, “*Fagolin*” məlhəmi və “*Kalinol plus*” şərbətinin keyfiyyətinə nəzarəti həyata keçirmək məqsədilə onların YEMX ilə təyini üsullarının işlənilib hazırlanması üzrə tədqiqatlar yerinə yetirilmişdir.

“*Fagolin*” məlhəmində dekspantenolun miqdarı təyini üsulunun işlənilib hazırlanması məqsədilə optimal şəraiti seçmək üçün inyeksiya həcmi, temperatur, axın sürəti və kolonkanın müxtəlif göstəriciləri üzrə araşdırmalar aparılmışdır.

Miqdarı təyini üçün inyeksiya həcmi üçün optimal şəraitinin seçilməsi məqsədilə müxtəlif həcmələr götürülmüşdür: 10 mkl, 20 mkl, 30 mkl. Optimal zirvə sahəsinin alınması 20 mkl-də müşahidə edilməsinə görə həmin həcm optimal hesab edilmişdir.

Temperaturun optimal şəraitini tapmaq üçün müxtəlif dərəcələrdə sınaqlar həyata keçirilir: 28⁰C, 30⁰C, 32⁰C və optimal zirvə sahəsinin alınması 30⁰C-də müşahidə edilməsinə görə həmin temperatur optimal hesab edilmişdir.

Axın sürətinin optimal şəraitinin seçilməsi məqsədilə müxtəlif sürətlər götürülmüşdür: 0.8 ml/dəq, 1.0 ml/dəq, 1.2 ml/dəq və optimal zirvə sahəsinin alınması 1.0 ml/dəq-də müşahidə edilmişdir.

Mobil fazanın optimal şəraitinin seçilməsi məqsədilə həlledicilərin müxtəlif nisbətləri götürülmüşdür: 50/950, 100/900, 150/850 və optimal nisbət 100/900 olduğu müşahidə edilmişdir.

Metodun işlənilib hazırlanması məqsədilə xromatoqrafik bölünmə üçün optimal kolonka seçmək məqsədlə “Zorbax Eclipse XDB-C18” (3.0 x 75 mm) hissəciklərin ölçüsü 3.5 mkm, “Novapak C18” (3.9 x 150 mm) hissəciklərin ölçüsü 4 mkm və “Zorbax SB-C18” (4.6 x 100 mm) hissəciklərin ölçüsü 3.5 mkm kolonkalarından istifadə edilmişdir. Lakin “Zorbax SB-C18” (4.6 x 100 mm) hissəciklərin ölçüsü 3.5 mkm kolonkasından istifadə zamanı simmetrik pik qeydə alınmışdır ki, bu da optimal hesab olunmuşdur.

Tədqiqatlar nəticəsində inyeksiya həcmi 20 ml, temperaturun 30°C, axın sürətinin 1.0 ml/dəq, mobil fazanın 100/900 nisbəti və “Zorbax SB-C18” (4.6 x 250 mm) kolonkasının optimal olduğu müəyyən edilmişdir.

Beləliklə, “Fagolin” preparatının YEMX-KS-KS ilə analizi üçün optimal xromatoqrafik şərait seçilmiş, xromatoqrafik sistemin yararlığı müəyyən olunmuş və dekspantenolun miqdarı təyini üsulu işlənilib hazırlanmışdır.

“Fagolin” preparatında dekspantenolun miqdarı təyini üsuluna dair patent alınmışdır.

Göstərilənləri nəzərə alaraq, “Fagolin” məlhəmində dekspantenolun YEMX ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya qiymətləndirilməsi həyata keçirilmişdir.

Validasiya qiymətləndirilməsinin aparılması üçün ilk növbədə “Fagolin” məlhəminin və dekspantenolun standart nümunəsinin məhlulları hazırlanmışdır.

Dekspantenolun standart nümunəsindən 200 mq 100 ml-lik ölçülü kolbaya əlavə edilir, üzərinə təxminən 20 ml hərəkətli faza əlavə olunur və tam həll olana kimi çalxalanır, sonra hərəkətli faza ilə ölçüyə çatdırılır. Alınan standart məhluldan 5 ml götürüb 100 ml-lik ölçülü kolbaya əlavə edilir, üzərinə təxminən 20 ml hərəkətli faza əlavə olunur və çalxalanır, sonra hərəkətli faza ilə ölçüyə çatdırılır və nəticədə 0.1 mq/ml qatılıqlı məhlul alınır.

4.0 qr “Fagolin” məlhəmi 100 ml-lik ölçü kolbaya əlavə edilir, üzərinə təxminən 20 ml hərəkətli faza əlavə olunur və həll olana kimi çalxalanır, sonra hərəkətli faza ilə ölçüyə çatdırılır. 15 dəq müddətində ultrasəs hamamında deqazasiya olunur. Alınan məhluldan 5 ml götürüb 100 ml-lik ölçülü kolbaya əlavə edilir,

üzərinə təxminən 20 ml hərəkətli faza əlavə olunur, sonra hərəkətli faza ilə ölçüyə çatdırılır və nəticədə 0.1 mq/ml qatılıqlı məhlul alınır. Alınmış məhlul məsamələrinin ölçüsü 0,45 mkm olan ftoroplast filtdən süzülür.

“Fagolin” məlhəmində dekspantenolun YEMX ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya qiymətləndirilməsi nəticəsində, spesifiklik, düzgünlük, dəqiqlik, xəttilik, sistem uyğunluğu, təyin olunma həddi, miqdarı təyin olunma həddi və dayanıqlıq göstəriciləri təyin edilmişdir. Tədqiq edilən üsul yüksək effektivliyi və spesifikliyi ilə xarakterizə olunur. Üsulun düzgünlük göstəricisi sərhədləri 99.28%-dən 100.89%-ə, variasiya əmsalı 1.04, standart kənar çıxma 1.05-ə qədər; dəqiqlik göstəricisinin standart kənar çıxması 0.41%, variasiya əmsalı 0.41, orta qiymətin etibarlılıq intervalı ($p=95\pm 5\%$) ± 0.43 ; xəttilik göstəricisi 0.06-0.14 mq/ml qatılıq intervalında korrelyasiya əmsalı 0.99, bucaq əmsalı 10703, kəsik əmsalı 86.981-dur. Dayanıqlıq göstəriciləri: axın sürəti 1ml/dəq; hərəkətli faza 90:10 nisbəti; temperatur 30°C ; inyeksiya həcmi 20 mkl qiymətlərində optimal hesab edilir. O cümlədən dekspantenolun təyin olunma həddinin 0.000025 mq/ml, miqdarı təyin olunma həddinin 0.0001 mq/ml, həmçinin sistem uyğunluğunun zirvə sahəsinin nisbi qalığı 1.06 (2-dən yuxarı olmamalıdır), nəzəri təbəqələrin sayının 13747 olduğu müəyyən edilmişdir.

İlk dəfə olaraq, “Fagolin” məlhəmində dekspantenolun YEMX-KS-KS üsulu ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya qiymətləndirilməsi aparılmış və üsulun qənaətbəxş spesifiklik, düzgünlük, dəqiqlik, xəttilik, dayanıqlıq və sistem uyğunluğu göstəricilərinə malik olduğu müəyyən edilmişdir.

Son vaxtlara qədər “Kalinol plus” preparatının miqdarı təyini kimyəvi üsulla kalium-bromidə görə titrimetriya üsulu ilə aparılırdı. Tərəfimizdən işlənib hazırlanan üsulun yeniliyi ondan ibarətdir ki, preparatın standartlaşması YEMX ilə kəklivotu ekstraktının tərkibində əsas təsiredici maddə olan timola görə aparılıb. Kəklivotu ekstraktı özü də çox komponentli tərkibə malikdir. Preparat Ukraynada və Rusiyada istehsal olunur, keyfiyyətinə nəzarəti həyata keçirmək üçün titrimetriya üsulundan istifadə olunur.

Məlumdur ki, bitkilərdən alınan efir yağlarının tərkibində olan timol və ya karvakrolun analizi üçün qaz xromatoqrafiyası, spektrofotometriya, QX/KS üsulları da geniş istifadə edilir. Lakin tərəfimizdən timolun analizi YEMX ilə aparılmışdır.

“Kalinol plus” şərbətində timolun miqdarı təyini üsulunun optimal şəraitini müəyyən etmək üçün inyeksiya həcmi, temperatur, axın sürəti və kolonkanın müxtəlif göstəriciləri üzrə araşdırmalar aparılmışdır.

Miqdarı təyini üçün inyeksiya həcmi üçün optimal şəraitinin seçilməsi məqsədilə müxtəlif həcmələr götürülmüşdür: 10 mkl, 8mkl, 12 mkl. Optimal zirvə sahəsinin alınması 10 mkl-də müşahidə edilməsinə görə optimal hesab edilmişdir.

Temperaturun optimal şəraitini seçmək üçün müxtəlif dərəcələrdə sınaqlar həyata keçirilir: 27⁰C, 30⁰C, 33⁰C və optimal zirvə sahəsinin alınması 30⁰C-də müşahidə edilməsinə görə həmin temperatur optimal hesab olunmuşdur.

Axın sürətinin optimal şəraitinin seçilməsi məqsədilə müxtəlif sürətlər götürülmüşdür: 0.8 ml/dəq, 1.0 ml/dəq, 1.2 ml/dəq və optimal zirvə sahəsinin alınması 1.0 ml/dəq-də müşahidə edilmişdir.

Mobil fazanın optimal şəraitinin seçilməsi məqsədilə həlledicilərin müxtəlif nisbətləri götürülmüşdür: 47/53, 50/50, 53/47 və optimal nisbət 50/50 olduğu müşahidə edilmişdir.

Metodun işlənilib hazırlanması məqsədilə xromatoqrafik bölünmə üçün optimal kolonka seçmək məqsədilə “Zorbax Eclipse XDB-C18” (3.0 x 75 mm) hissəciklərin ölçüsü 3.5 mkm, “Novapak C18” (3.9 x 150 mm) hissəciklərin ölçüsü 4 mkm və “Zorbax SB-C18” (4.6 x 250 mm) hissəciklərin ölçüsü 5 mkm kolonkalarından istifadə edilmişdir. Lakin “Zorbax SB-C18” (4.6 x 250 mm) hissəciklərin ölçüsü 5 mkm kolonkasından istifadə zamanı simmetrik pik qeydə alınmışdır ki, bu da optimal hesab olunmuşdur.

Tədqiqatlar nəticəsində inyeksiya həcmi 10 mkl, temperaturun 30⁰C, axın sürətinin 1.0 ml/dəq, mobil fazanın 50/50 nisbəti və “Zorbax SB-C18” (4.6 x 250 mm) kolonkasının optimal olduğu müəyyən edilmişdir.

İlk dəfə olaraq, “Kalinol plus” preparatında timolun YEMX ilə analizi üçün optimal xromatoqrafik şərait müəyyən olunmuş və miqdarı təyini üsulu işlənib hazırlanmışdır.

“Kalinol plus” şərbətində timolun YEMX ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya qiymətləndirilməsi aparılmış, spesifiklik, düzgünlük, dəqiqlik, xəttilik, tətbiq diapazonu və sistem uyğunluğu təyin edilmişdir. Tədqiq edilən üsul yüksək effektivliyi və spesifikliyi ilə xarakterizə olunur. Üsulun düzgünlük göstəricisi sərhədləri 98,06%-dan 100,77%-ə qədər, variasiya əmsalı 0.99, standart kənar çıxma 0.99-a qədər; dəqiqlik göstəricisinin standart kənar çıxması 0.85%, variasiya əmsalı 0.85, orta qiymətin etibarlılıq intervalı ($p=95\pm 5\%$) ± 0.89 ; xəttilik göstəricisi 0,0032-0,0048 qatılıq intervalında, korrelyasiya əmsalı 0.99, bucaq əmsalı 7318.3, kəsik əmsalı 1.5767-dır. O cümlədən dayanıqlıq göstəriciləri: axın sürəti 1ml/dəq; hərəkətli faza 50:50 nisbəti; temperatur 30°C; inyeksiya həcmi 10 mkl qiymətlərində optimal hesab edilir. Həmçinin sistem uyğunluğunun zirvə sahəsinin nisbi qalığı 1.03 (2-dən yuxarı olmamalıdır), nəzəri təbəqələrin sayının 20199 olduğu müəyyən edilmişdir.

İlk dəfə olaraq, “Kalinol plus” preparatında timolun YEMX ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya göstəriciləri müəyyən edilmiş və üsulun qənaətbəxş dəqiqlik, düzgünlük, spesifiklik, xəttilik və dayanıqlıq göstəricilərinə malik olduğu aşkar edilmişdir.

“Kalinol plus” preparatının tərkibində olan əsas təsiredici komponentlər kəklikotu ekstraktı və kalium-bromiddir. Hal-hazırda qədər preparatın keyfiyyətinə nəzarəti həyata keçirmək məqsədilə yalnız kalium-bromidə görə miqdarı təyini aparılır. Buna görə də “Kalinol plus” şərbətində kalium-bromidin titrləmə ilə miqdarı təyini üsulunun da validasiya qiymətləndirilməsi aparılmışdır.

"Kalinol plus" şərbətində kalium-bromidin titrimetriya ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya parametrlərindən düzgünlük ($102.83\pm 0.95\%$, $104.53\pm 0.95\%$), dəqiqlik (0.49%), xəttilik (0,08-0.12 mg/ml) və tətbiq diapazonu (80%-20%) müəyyən edilmişdir. Tədqiq olunan metod yüksək spesifiklik ilə xarakterizə olunur və "Kalinol plus" şərbətinin istehsal və satış mərhələlərində keyfiyyətinə nəzarət etməyə imkan verir.

Analitik üsulun validasiya parametrlərinin qiymətləndirilməsinin tərkib hissəsi olaraq validasiya protokolu hazırlanmalıdır. Validasiya protokolu-analitik üsula dair prosesin necə aparılmasını və sınaq üçün verilmiş parametrləri müəyyən edir, eləcə də sınaq nəticələrinin qəbul edilməsinin təsdiqlənməsi haqqında qərarın qəbul edildiyi anı əhatə etməklə, qiymətləndirmənin necə aparılacağını göstərir.

Protokol-geniş əhatəli bir təlimat forması olub, yeni proseduru araşdırmaq üçün planlaşdırılmış bir işin detallarını təsvir edir.

Validasiya protokolu validasiya sənədləri ilə iş sisteminin və validasiya işlərinin həcmi təsvir edir. Kvalifikasiya zamanı toplanmış, sənədləşdirilmiş faktlar qovluqlara yığılır, “Validasiya protokolları” adı ilə qeydə alınır.

Validasiya protokolu aşağıdakı əlavələrdən ibarətdir:

- validasiya işlərində iştirak edən şəxslərin siyahısı (onların məsuliyyət dərəcəsi göstərilməklə),
- istifadə olunan avadanlığın yoxlanılması/kalibrənməsinə dair şəhadətnamələrin nüsxələri,
- tədqiqat prosedurları (metodikalar),
- tədqiqat nəticələrinin cədvəli, kənarçıxma səhifələri və kənarçıxma səhifələrinin mündəricatı

GMP (Good Manufacturing Practice) qaydalarına əsasən protokolda, sınaqların keçirilməsi prosesi ilə əlaqədar bütün zəruri məlumatları saxlayan seriyaların istifadəsi zəruridir. Validasiya protokoluna seriyalar üzrə təsdiq edilmiş protokolların surətləri əlavə olunmalıdır.

Validasiya protokolu nömrələnməli, imzalanmalı, tarixi göstərilməlidir. Həmçinin protokola digər məlumatlar - məqsədlər, validasiya heyəti, validasiya növü (perspektivli, birbaşa, retrospektiv, təkrar validasiya), istifadə olunacaq bütün avadanlıqların siyahısı da verilməlidir. O cümlədən bütün ölçü cihazlarının kalibrənməsi tələbləri, məhsulun əsas sənədlərinin surəti, analiz məlumatlarında istifadə edilən statistik parametrlər, spesifikasiyalar, nəticələri sənədləşdirmək üçün istifadə olunan formalar və diaqramalar da daxil edilməlidir.

Dissertasiya işinin planına uyğun olaraq, “Fagolin” preparatında dekspantenolun YEMX ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya protokolu hazırlanmışdır.

Protokolun hazırlanmasında əsas məqsəd “Fagolin” məhləmində dekspantenolun yüksək effektiv maye xromatoqrafiya ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya göstəricilərinin müəyyən edilməsi olmuşdur.

Bütün avadanlıq və cihazlar analitik üsulun validasiyası üçün istifadədən əvvəl kvalifikasiya olunmuş və yoxlamadan keçirilmişdir.

Nəzarət-analitik laboratoriyasının rəhbəri tədqiqatı planlaşdır, tədqiqatın aparılmasına nəzarəti həyata keçirir, işçi sənədlərin tam doldurulmasını yoxlayır. “Keyfiyyətə nəzarət bölməsi” validasiya tədqiqatlarına başlamazdan əvvəl protokolun tərtibatının düzgünlüyünü yoxlayır və təsdiq edir, həmçinin üsulun validasiya aktında göstərilmiş məlumatları yoxlayır və müsbət fikir bildirir.

Protokolda validasiya olunmuş mühüm analitik effektiv parametrlər (spesifiklik, düzgünlük, dəqiqlik, xətilik, sistem uyğunluğu, tətbiq diapazonu və dayanıqlıq) öz əksini tapmışdır.

Protokolda analitik prosesin təsviri və prinsipləri, material, avadanlıq və avadanlığın parametrləri, həmçinin üsulun gedişatının əsas mərhələləri verilmişdir.

Validasiyanın nəticələrinin hesablamaları %-lə və onluq sistemlə qeyd olunmuşdur.

Spesifikliyin qəbul meyarları - blank məhlulda və matriksdə dekspantenolun zirvə sahəsi çıxmamalıdır, dekspantenolun zirvə sahəsi üçün – təmizlik bucağı < təmizlik həddi, təmizlik indeksi > təmizlik həddi ardıcılığı gözlənilməli; xətiliyin qəbul meyarları - korrelyasiya və determinasiya əmsalı ≥ 0.95 olmalı, bucaq əmsalı göstərilməli, kəsik əmsalı standartın sahəsinin $100\% \pm 2\%$ -də olmalıdır; düzgünlük göstəricisinin qəbul meyarları - bərpa faizi və orta qiymət hər konsentrasiyaya fərdi olaraq hesablanmalı, hər səviyyədə analiz olunan nümunə 95% və 105% arasında olmalı, nisbi standart kənaraçıxma hər bir konsentrasiya üçün 2%-dən çox olmamalı; dəqiqlik göstəricisinin qəbul meyarları - standart məhluldan hazırlanmış 6 nümunənin orta qiyməti (%-lə) və variasiya əmsalı hesablanmalı, analiz olunmuş 6 nümunənin standart kənaraçıxması

hesablanmalıdır, etibarlılıq intervalı $95\% \pm 5\%$ olmalı; dayanıqlıq göstəricisinin qəbul meyarları - nisbi standart kənarəxıxma 2%-dən çox olmamalı, standart kənarəxıxması hesablanmalı; sistem uyğunluğu göstəricisinin qəbul meyarları - “Fagolin” preparatından və dekspantenol standartından hazırlanmış məhlulların 6 dəfə ardıcıl olaraq xromatoqramları çəkilməli və zirvələrin sahəsinin orta qiymətinin nisbi standart kənarəxıxması hesablanmalı ($\leq 2.0\%$), “Fagolin” preparatından və dekspantenol standartından çəkilmiş piklərin nəzəri təbəqələrinin sayı ≥ 2000 olmalı, “Fagolin” preparatından və dekspantenol standartından çəkilmiş piklərdə zirvə sahəsinin nisbi qalığı ≤ 2.0 olmalıdır.

Dissertasiya işinin planına müvafiq olaraq “Kalinol plus” preparatında timolun YEMX ilə miqdarı təyini üsulunun validasiyası üzrə hesabat hazırlanması üzrə tədqiqatlar aparılmışdır.

Validasiya hesabatı – aparılmış validasiyanın qiymətləndirilməsi, nəticələri, toplanmış və ümumiləşdirilmiş protokolları əhatə edən sənəddir. Bura həmçinin prosesin və ya avadanlıqların təkmilləşdirilməsi üçün təkliflər də daxil olmuşdur.

Validasiya hesabatına təsdiq edilmiş validasiya protokolu, cədvəl və ya qrafiklərin nəticələri, prosesin aparılma qaydası və validasiya göstəricilərinin bütün analitik nəticəsi daxil edilmişdir.

Validasiya hesabatına işin adı və məqsədi, protokola istinad, materialın detalları, avadanlıq, istifadə olunan proqramlar, prosedurun detalları və sınaq üsulları, nəticələri (qəbul meyarları ilə müqayisədə) daxil edilmişdir.

“Kalinol plus” preparatında timolun YEMX ilə miqdarı təyini üsulunun göstərilən tələblərə müvafiq qaydada validasiya hesabatı hazırlanmışdır.

Validasiya haqqında hesabat tədqiqatların nəticələrini ümumiləşdirir, tədqiqatlar nəticəsində müəyyən edilmiş kənarəxıxmaları (bax: kənarəxıxma səhifələri və protokollarda “qeydlər” bölməsi) və onların aradan qaldırılmasının nəticələrini təsvir edir. İstehsal şərtləri və texnoloji proseslər üçün validasiya prosesi preparatın təcrübi-sənaye seriyalarında aparılmışdır. Təcrübə zamanı analitik metodun parametrlərinin qəbul meyarları üçün ayrı-ayrı sınaqlar aparılmışdır.

Validasiya hesabatında prosesin həyata keçirilməsi, qiymətləndirmə, kənarçıxmanın parametrləri haqqında məlumatlar, validasiya aktının hazırlanması və təsdiqedilmə bölmələri vardır. Beləliklə:

Spesifikliyin qəbul meyarları aşağıdakılar olmuşdur:

- a. Blank məhlulda və matriksdə dekspantenolun zirvə sahəsi çıxmamışdır;
- b. Dekspantenolun zirvə sahəsi üçün – təmizlik bucağı < təmizlik həddi, təmizlik indeksi > təmizlik həddi ardıcılığı gözlənilmişdir.

Xəttiliyin qəbul meyarları aşağıdakı kimi olmuşdur:

- korrelyasiya və determinasiya əmsalı $0.99 \geq 0.95$ olmuşdur;
- bucaq əmsalı 7318.3 olmuşdur;
- kəsik əmsalı standartın sahəsinin 1.5767 olmuşdur.

Düzgünlük göstəricisinin qəbul meyarları aşağıdakı kimi olmuşdur:

- Düzgünlük göstəricisi sərhədləri 98.06%-100.77% olmuşdur;
- Nisbi standart kənarçıxması 0.99% olmuşdur.

Dəqiqlik göstəricisinin qəbul meyarları aşağıdakı kimi olmuşdur:

- Standart məhluldan hazırlanmış 6 nümunənin orta qiyməti 100.42% və variyasiya 0.85% əmsalı olduğu hesablanmışdır;
- Analiz olunmuş 6 nümunənin standart kənarçıxması 0.85% olduğu hesablanmışdır;
- Etibarlılıq intervalı $95\% \pm 5\%$ daxilində 0.89% olmuşdur.

Dayanıqlıq göstəricisinin qəbul meyarları aşağıdakılardır:

- Nisbi standart kənarçıxması hər bir göstərici üzrə 2%-dən çox olmamışdır;
- Standart kənarçıxması da hər bir göstərici üzrə hesablanmışdır.

Sistem uyğunluğu göstəricisinin qəbul meyarları aşağıdakılardır:

- “Kalinol plus” preparatından və timol standartından hazırlanmış məhlulların 6 dəfə ardıcıl olaraq xromatoqramları çəkilmiş və zirvələrin sahəsinin orta qiymətinin nisbi standart

kənarçıxma göstəricisinin 0.69% və 0.39% olduğu hesablanmışdır ($\leq 2.0\%$);

- “Kalinol plus” preparatından və timol standartından çəkilmiş piklərin nəzəri təbəqələrinin sayı ≥ 2000 intervalı daxilində 20199 və 19948 olmuşdur;
- “Kalinol plus” preparatından və timolun standart nümunəsindən çəkilmiş piklərdə zirvə sahəsinin nisbi qalığı ≤ 2.0 intervalı daxilində 1.03 və 0.99 olmuşdur.

“Kalinol plus” preparatında timolun YEMX üsulu ilə ilk dəfə işlənilib hazırlanmış miqdarı təyini üsulu preparatın istehsalı, eləcə də satışı mərhələlərində onun keyfiyyətinə nəzarəti həyata keçirməyə imkan verir. Təklif olunmuş üsul “Azərfarm LTD” əczaçılıq zavodunda preparatın istehsalı prosesində, eləcə də AR Səhiyyə Nazirliyinin Analitik Ekspertiza Mərkəzində preparatın keyfiyyətinin qiymətləndirilməsi işində istifadə olunur.

“Fagolin” preparatında dekspantenolun YEMX-KS-KS ilə təkmilləşdirilmiş miqdarı təyini üsulu “Azərfarm LTD” əczaçılıq zavodunda, eləcə də AR Səhiyyə Nazirliyinin Analitik Ekspertiza Mərkəzində preparatın keyfiyyətinə nəzarətin həyata keçirilməsi məqsədilə istifadə olunur.

“Kalinol plus” preparatında timolun YEMX ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya qiymətləndirilməsi həyata keçirilmiş və alınan nəticələr preparatın zavod şəraitində istehsalı və Dövlət qeydiyyatına alınması mərhələsində istifadə olunur.

“Fagolin” məlhəmində dekspantenolun YEMX-KS-KS ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya göstəriciləri müəyyən edilmiş və alınan nəticələr preparatın istehsalı və Dövlət qeydiyyatına alınması mərhələlərində istifadə edilir.

“Kalinol plus” və “Fagolin” preparatlarının YEMX ilə miqdarı təyini üsulunun işlənib hazırlanmasına dair praktik tövsiyələr Azərbaycan Tibb Universitetinin Əczaçılıq kimyası kafedrasında müvafiq dərman preparatları bölmələrinin tədrisində istifadə olunur.

NƏTİCƏLƏR

1. “Kalinol plus” preparatında timolun yüksək effektiv maye xromatoqrafiya ilə miqdarı təyini üsulunun işlənib hazırlanması məqsədilə optimal xromatoqrafik şərait hazırlanmış və axın sürətinin 1 ml/dəq, inyeksiya həcmnin 10 mkl, temperaturun 30°C, dalğa uzunluğunun 274 nm, mobil fazanın 50:50 nisbəti və “Zorbax SB-C18” (4.6 x 250 mm) kolonkasının optimal olduğu müəyyən edilmişdir [6;7].
2. İlk dəfə olaraq “Kalinol plus” preparatında timolun yüksək effektiv maye xromatoqrafiya ilə miqdarı təyini üsulu işlənib hazırlanmışdır. Üsul yüksək seçicilik, optimal xromatoqrafik bölünmə xüsusiyyəti, eləcə də effektivlik göstəriciləri seçilir [3;8;17].
3. “Fagolin” preparatında dekspantenolun YEMX-MS/MS ilə təkmilləşdirilmiş miqdarı təyini üsulu üçün optimal şərait seçilmiş və axın sürətinin 1 ml/dəq, inyeksiya həcmnin 20 mkl, temperaturun 30°C, dalğa uzunluğunun 206 nm, mobil fazanın 9:1 nisbəti və “Zorbax SB-C18” (4.6x250 mm) kolonkasından istifadənin optimal olduğu müəyyən edilmişdir [12;15].
4. “Fagolin” preparatında dekspantenolun YEMX-MS ilə təkmilləşdirilmiş miqdarı təyini üsulu işlənilib hazırlanmışdır. Üsul yüksək seçiciliyi və həssaslığı ilə fərqlənir, preparatın istehsalı və istifadəsi mərhələsində onun keyfiyyətinə nəzarəti həyata keçirməyə imkan verir [1;2;16].
5. İlk dəfə olaraq “Kalinol plus” preparatında timolun yüksək effektiv maye xromatoqrafiya, eləcə də kalium-bromidin titrimetriya ilə miqdarı təyini üsullarının validasiyası aparılmışdır. YEMX üsulunun düzgünlük göstəricisi sərhədləri 98,06%-dan 100,77%-ə qədər, variasiya əmsalı 0.99, standart kənar çıxma 0.99-a qədər; dəqiqlik göstəricisinin standart kənar çıxması 0.85%, variasiya əmsalı 0.85, orta qiymətin etibarlılıq intervalı ($p=95\%$) ± 0.89 ; xəttlilik göstəricisi 0,0032-0,0048 qatılıq intervalında korrelyasiya əmsalı 0.99, bucaq əmsalı 7318.3, kəsik əmsalı 1.5767-dir. Həmçinin də sistem uyğunluğunun zirvə sahəsinin nisbi qalığı 1.03 (2-dən yuxarı

olmamalıdır), nəzəri təbəqələrin sayının 20199 olduğu müəyyən edilmişdir. Üsul optimal dayanıqlıq göstəricilərinə malikdir [3;6].

6. İlk dəfə olaraq “Fagolin” preparatında dekspantenolun yüksək effektiv maye xromatoqrafiya ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya qiymətləndirilməsi aparılmış və üsulun yüksək spesifikliyi və effektivliyə malik olduğu müəyyən edilmişdir. Üsulun düzgünlük göstəricisi sərhədləri 99.28%-dən 100.89%-ə, variasiya əmsali 1.04, standart kənarçıxma 1.05-ə qədər; dəqiqlik göstəricisinin standart kənarçıxması 0.41%, variasiya əmsali 0.41, orta qiymətin etibarlılıq intervalı ($p=95\%$) ± 0.43 ; xətilik göstəricisi 0.06-0.14 mq/ml qatılıq intervalında korrelyasiya əmsali 0.99, bucaq əmsali 10703, kəsik əmsali-86.981-dir. Həmçinin dekspantenolun təyin olunma həddinin 0.000025 mq/ml, miqdarı təyin olunma həddinin 0.0001 mq/ml, sistem uyğunluğunun zirvə sahəsinin nisbi qalığı 1.06 (2-dən yuxarı olmamalıdır), nəzəri təbəqələrin sayı 13747 olduğu müəyyən edilmişdir. Üsul optimal dayanıqlıq göstəricilərinə malikdir [1;2;5;17].

PRAKTİKİ TÖVSIYƏLƏR

1. “Fagolin” məlhəmində dekspantenolun YEMX ilə analiz üsulu tərkibində dekspantenol olan digər dərman preparatlarının və qida əlavələrinin analizində istifadə oluna bilər.
2. “Kalinol plus” şərbətində timolun YEMX-KS/KS ilə təklif olunmuş analiz üsulu tərkibində efir yağları, o cümlədən timol olan müxtəlif dərman vasitələrinin işlənilib hazırlanmasında istifadə oluna bilər.
3. “Fagolin” və “Kalinol plus” preparatının YEMX ilə miqdarı analiz üsullarının validasiya qiymətləndirilməsi üzrə alınan nəticələrdən digər oxşar tərkibli preparatların analiz üsullarının validasiyasında istifadə oluna bilər.

DİSSERTASIYA İŞİ ÜZRƏ DƏRC OLUNMUŞ ELMİ ƏSƏRLƏRİN SİYAHISI:

1. Süleymanov, T.A. "Fagolin" məlhəminin yüksək effekli maye xromatoqrafiya ilə miqdarı təyinat üsulunun validasiyası / T.A.Süleymanov, E.Z.Balayeva, Ü.R.Abdullayeva // Azərbaycan Əczaçılıq və Farmakoterapiya jurnalı, - 2015. 1, - s. 22-29.
2. Süleymanov, T.A. "Fagolin" məlhəmində dexpanthenolun yüksək effektivli maye xromatoqrafiya ilə miqdarı təyinat üsulunun bəzi validasiya göstəriciləri / T.A.Süleymanov, E.Z.Balayeva, P.F.Насібалаяев // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, - 2015. 3, -səh. 28-32
3. Süleymanov, T.A. "Kalinol plus" şərbətində timolun YEMX ilə miqdarı təyinat üsulunun validasiyasına aid bəzi göstəricilər / T.A.Süleymanov, E.Z.Balayeva // Azərbaycan Əczaçılıq və Farmakoterapiya jurnalı, - 2015. 2, - səh. 11-16.
4. Süleymanov, T.A. "Fagolin" preparatının yüksək effektivli maye xromatoqrafiya ilə analiz üsullarının hazırlanması / T.A.Süleymanov, E.Z.Balayeva // Təbabətin Aktual problemləri, elmi-praktik konfransın materialları, Azərbaycan, - 2015. s. 198.
5. Сулейманов, Т.А. Разработка ВЭЖХ методики количественного определения декспантенола в мази «Fagolin» / Т.А.Сулейманов, Э.З.Балаева // XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», - 2016, - с.264
6. Suleymanov, T.A. Development and determination of validation parameters for the HPLC method of thymol quantification in "Kalinol plus" syrup / T.A.Suleymanov, E.Z.Balayeva, E.Y.Ahmedov // News of pharmacy Ukraine, Ukrayna, - 2016. 3 (87), - p. 22-27.
7. Сулейманов Т.А., Балаева Э.З. Разработка ВЭЖХ методики количественного определения тимола в сиропе «Калинол плюс» / Т.А.Сулейманов, Э.З.Балаева // International

- scientific review of the problems and prospects of modern science and education, Boston, USA, - 2016, - p. 215-217.
8. Сулейманов, Т.А. Валидационная оценка методики количественного определения калия бромида в сиропе «Калинол плюс» / Т.А.Сулейманов, Э.З.Балаева // Фармация Казахстана, - 2016. 8, - с. 44-47.
 9. Süleymanov, T.A. Analitik üsulun validasiya prinsipləri / T.A.Süleymanov, E.Z.Balayeva // Sağlamlıq, - 2016. 6, - s. 184-188.
 10. Süleymanov, T.A. Bitki mənşəli bəzi dərman preparatlarının miqdarı təyinat üsulunun validasiya göstəriciləri / T.A.Süleymanov, E.Z.Balayeva, M.M.Nağıyeva // “Əziz Əliyevin anadan olmasının 120 illik yubileyi” münasibətilə ATU-da keçirilən elmi-praktik konfrans, - 2017. - s. 470-471.
 11. Balayeva, E.Z. “Fagolin” məlhəmində dexspantenolun yüksək effektivli maye xromatoqrafiya ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya hesabatı // Təbabətin aktual problemləri, elmi-praktik konfransın materialları, - 2018. - s. 156.
 12. **Patent** “Dərman preparatında dekspantenolun miqdarının yüksək effektivli maye xromatoqrafiya üsulu ilə təyini” / Rəsmi bülleten, 2018. 2, - səh. 9
 13. Süleymanov, T.A. “Kalinol plus” şərbətində timolun yüksək effektivli maye xromatoqrafiya ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya hesabatı / T.A.Süleymanov, E.Z.Balayeva, E.M.Nasıyeva // Azərbaycan Tibb Universitetinin “Tibb fakültəsinin yaradılmasının 100 illik yubileyinə” həsr olunmuş beynəlxalq elmi-praktik konfrans, - 2019. - s. 294
 14. Сулейманов, Т.А. Протокол валидации вэжх методики количественного определения тимола в сиропе «Калинол плюс» / Т.А.Сулейманов, Э.З.Балаева // III международно научно-практической интернет-конференции, - 2019. - с. 256.
 15. Balayeva, E.Z. “Fagolin” məlhəminin keyfiyyətinə nəzarət üsulunun işlənilib hazırlanması və validasiyası // - Bakı: Tibb və elm, - 2019. 3, - s. 51-56.

16. Balayeva, E.Z. “Fagolin” məlhəmində dekspantenolun yüksək effektivli maye xromatoqrafiya ilə miqdarı təyini üsulunun validasiya hesabatı // - Bakı: Sağlamlıq jurnalı, - 2020. 2 (15), - s. 184-189.
17. Suleymanov, T.A. Liquid Chromatographic Determination of Thymol in a Pharmaceutical Formulation / T.A.Suleymanov, E.Z.Balayeva, A.Jouyban [et al.] // Latin American Journal of Pharmacy, - 2020. 39, - p. 1509-1514.
18. Süleymanov, T.A. “Fagolin” məlhəminin yüksək effektivli maye xromatoqrafiyası-kütlə spektrometriya üsulu ilə analizi / T.A. Süleymanov, E.Z.Balayeva // “Əczaçılığın müasir problemləri” mövzusunda V beynəlxalq elmi konqresi, 2021. - s.76.

İXTİSARLARIN VƏ ŞƏRTİ İŞARƏLƏRİN SİYAHISI

AMSI	– Amerika Milli Standartlar İnstitutu
DD	– Diod detektoru
EPA	– Ətraf Mühitin Qorunması Agentliyi
EYƏ	– Efir yağlarına əlavə
ƏF-YEMX-FDM	– Əks fazalı-Yüksək effektivli maye xromatoqrafiya
FDA	– Qida və Dərman üzrə Nəzarət Komitəsi
FNT	– Federal Normativlər Toplusu
GC/MS	– Qaz xromatoqrafiyası/kütlə spektrometriyası
GLP	– Etibarlı laborator praktikası
GMP	– Etibarlı istehsalat praktikası
ICH	– Beynəlxalq Harmonizasiya Qurumu
İNPAC	– Fundamental və tətbiqi kimyanın Beynəlxalq İttifaqı
IQ	– İnstalation qualification
IUPAC/WELAC	– Akkreditasiya Qərbi Avropa laboratoriya konfransı
QX	– Qaz xromatoqrafiyası
QX/KS	– Qaz xromatoqrafiyası/kütlə spektrometriya
MX	– Maye xromatoqrafiyası
MX-KS/KS	– Maye xromatoqrafiya-kütlə spektrometriya / kütlə spektrometriya
MİE-KS	– Mənfi ion elektrospreyinin-kütlə spektrometriyası
MKG	– Mühüm keyfiyyət göstəriciləri
MTH	– Miqdarı təyin olunma həddi
OQ	– Operation qualification
PKNP	– Prosesin keyfiyyətinə nəzarəti protokolu
PMP	– Prosesin mühüm parametrləri
RİM	– Etalon İnformasiya Modeli
RP-YEMX	– Əks fazalı-Yüksək effektivli maye xromatoqrafiya
SPL	– Məhsulun strukturlaşmış etiketləməsi

UEMX-KS/KS	– Ultra effektiv maye xromatoqrafiya-kütlə spektrometriya / kütlə spektrometriya
USP	– Amerika farmakopeyası
VDSADMMME-YEMX	– Vorteks dəstəkli surfaktant artırılmış dispersiv maye–maye mikroekstraksiya-Yüksək effektiv maye xromatoqrafiya
VMP	– Validasiya Master Planı
WHO	– Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı
YEMX-KS/KS	– Yüksək effektiv maye xromatoqrafiya-kütlə spektrometriya/ kütlə spektrometriya
YEMX-RI	– Yüksək effektiv maye xromatoqrafiya-refraktiv indeks
YEMX-UB	– Yüksək effektiv maye xromatoqrafiya-ultrabənövşəyi
YENTX	– Yüksək effektiv nazik təbəqəli xromatoqrafiya

Dissertasiyanın müdafiəsi _____ il tarixində saat _____ Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən BFD 4.02 Birdəfəlik Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: Bakı şəhəri, Ənvər Qasımzadə küçəsi 14, AZ 1022 (ATU-nun inzibati binası, 2-ci mərtəbə, Elmi Şuranın akt zalı).

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları Azərbaycan Tibb Universitetinin rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir: www.amu.edu.az

Avtoreferat _____ il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 18.10.2021

Kağızın formatı: 60x84 ¹/₁₆

Həcm: 42104

Tiraj: 100