

## BRIEF SCIENTIFIC NOTICE

Shengelia D., Kikolashvili M., Tkebuchava T., Shengelia B.

## ASSESSMENT OF BINOCULAR VISION IN CHILDREN WITH CONVERGENT STRABISMUS

TSMU, DEPARTMENT OF EYE DISEASES; G.ZHVANIA PEDIATRIC ACADEMIC CLINIC

It is presented to evaluate binocular vision of children (n=120) from 3 to 6 years old. These children have manifested concomitant convergent strabismus. This contingent of patients was divided into 4 clinical groups according to risk factors of the development of binocular vision and 1 control group. All of the group patients underwent complex treatment.

According to the result of the analysis, the development of binocular vision is interrupted by severe amblyopia and convergent strabismus with a vertical component. Working together of both eyes as a team is less hindered by strabismus, which is developed before the age of 6 months and late treatment.

ჩიკვილაძე თ.<sup>1</sup>, ხინჩიაშვილი გ.<sup>1</sup>, ცხადაძე შ.<sup>2</sup>, ჯორჯიკია მ.<sup>1</sup>, ოთარაშვილი თ.<sup>1</sup>

### სტაზექსის 75 მგ-იან ტაბლეტაში კლოპიდოგრელის გარეშე მინარეველის განსაზღვრა

თსუს, ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური ქიმიის დეპარტამენტი<sup>1</sup>, ქართული ფარმაცევტული საწარმო ჯი-ემ-პის-ის ხარისხის უზრუნველყოფის ლაბორატორია<sup>2</sup>

ათეროთრომბული გართულებები - ინფარქტი და ინსულტი - დედამიწის მოსახლეობის ინვალიდობის და სიკვდილობის ერთ-ერთი ძირითადი მიზეზია. შესაბამისად, ათეროთრომბოზის პროფილაქტიკა და მკურნალობა გულ-სისხლძარღვთა სისტემის პათოლოგიით დაავადებულთა სიცოცხლის გახანგრძლივებისა და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესების აუცილებელი პირობაა.

თრომბის ფორმირების პათოგენეზში ათეროთრომბოზის სამკურნალო პრეპარატების სამიზენ სამი ძირითადი წერტილია: თრომბოციტული რგოლი - ანტი-აგრეგანტებისთვის, სისხლის შედედების სისტემა - ანტიკოაგულანტებისთვის და ფიბრინი - ფიბრინოლიზური მოქმედების პრეპარატებისთვის.

თრომბოციტები პირველი რეაგირებს ათეროსკლეროზული ფოლაქის დაზიანებაზე და უზრუნველყოფს კოაგულაციური კასკადის ამოქმედებას. თრომბოციტები წარმოადგენს თრომბის ფორმირებისა და ანთებითი პროცესის მასტიმულატორი ჰუმორული ფაქტორების სინთეზის წყაროს [1.8.9].

287 რანდომული კვლევის მეტანალიზით დადგინდა, რომ ათეროთრომბოზის პროფილაქტიკის მიზნით ანტი-აგრეგანტების დანიშვნა 25%-ით ამცირებს არაფატალური ინფარქტისა და ინსულტის განვითარების რისკს. თრომბოციტების აგრეგაციის ინჰიბიტორები ინვესტორთა თრომბოციტებით მდიდარი კოლტის ფორმირების შეფერხებას, ან ხელს უშლის თრომბოციტების აგრეგაციის ხელშემწყობი ქიმიური სიგნალების მოქმედებას [3.6].

ანტი-აგრეგანტული მოქმედების პრეპარატებიდან დღეისთვის კლინიკურ პრაქტიკაში ერთ-ერთი ყველაზე პოპულარულია თიენოპირიდინების II თაობის წარმომადგენელი - კლოპიდოგრელი.



სურ.№1. კლოპიდოგრელი

თრომბოციტების აგრეგაციის სხვა ინჰიბიტორებთან შედარებით, კლოპიდოგრელი ხასიათდება რიგი უპირატესობით:

- კლოპიდოგრელის აბსორბციაზე საკვების მიღება და ანტაციდები გავლენას არ ახდენს;
- კლოპიდოგრელი უკეთ გადაიტანება, გაცილებით მეტად ამცირებს გულ-სისხლძარღვთა დაავადების რისკს;
- გამოვლენილია კლოპიდოგრელის პლეიოტროპული ეფექტები: აზოტის ოქსიდის წარმოქმნის ზრდა, C-რეაქტიული ცილის დონის შემცირება, ქსოვილური ფაქტორის ექსპრესიის დაქვეითება, თრომბოციტული ეკოციტური აგრეგატების წარმოქმნის დათრგუნვა და სხვ.[7];
- კლოპიდოგრელი არ ავლენს კლინიკურად მნიშვნელოვან ურთიერთქმედებას გულ-სისხლძარღვთა სისტემის სამკურნალოდ გამოყენებულ სხვა პრეპარატებთან [5.11];

კლოპიდოგრელის პოპულარობას ადასტურებს საქართველოს ფარმაცევტულ ბაზარზე მისი შემცველი პრეპარატების მრავალფეროვანი ნომენკლატურა. აღნიშნული პრეპარატი ქვეყანაში შემოდის 43 სახელწოდებით 23 ქვეყნის 41 ფარმაცევტული კომპანიიდან [2].

კლოპიდოგრელის 75 მგ-იან ტაბლეტებს, სახელწოდებით "სტაზექსი" აწარმოებს ქართული ფარმაცევტული საწარმო „ჯი-ემ-პი“. სტაზექსში კლოპიდოგრელის გარეშე მინარეველის თვისებრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრა აქტიუალური საკითხია, ვინაიდან მისი ხარისხის, შესაბამისად, ეფექტიანობისა და უსაფრთხოების გარანტს წარმოადგენს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სტაბილური 75 მგ-იანი ტაბლეტებში კლოპიდოგრელის ცალკეული მინარევისა და მინარევების ჯამის განსაზღვრა მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიული მეთოდით.

კვლევის ობიექტები:

1) სტაბილური 75 მგ ტაბლეტები (მწარმოებელი - შპს „ჯი-ემ-პი“; სერია - 204070721; ვადა - 07.2024)

კლოპიდოგრელის სტანდარტული ნიმუში, კოდი: 35089 - Lot/Batch # RO95G0;

კლოპიდოგრელის გარეშე მინარევი B-ს სტანდარტული ნიმუში, კოდი: 35087 GMP - Lot/Batch # RO14S0;

კლოპიდოგრელის გარეშე მინარევი C-ს სტანდარტული ნიმუში, კოდი: 35088 GMP - Lot/Batch # GOL5731

კვლევის მეთოდი:

კვლევის მეთოდს წარმოადგენდა მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია ქრომატოგრაფიების პირობებით:

სვეტი: Chiralcel OJ 4.6 x 250mm; 10 µm; სერიული #NOJ00CE-APO41

მოძრავი ფაზა: ნ-ჰექსანი : ეთანოლი (85: 15) #QCL/09/236

ნაკადის სიჩქარე: 0.8 მლ/წთ

დეტექტირება: 220 ნმ

ინექცია: 10 მკლ

ტემპერატურა: 22°C

ექსპერიმენტული ნაწილი [4.10]:

1. მოძრავი ფაზის მომზადება

850,0 მლ ნ-ჰექსანს ათავსებენ 1000,0 მლ ტევადობის ჭურჭელში, ამატებენ 150,0 მლ უწყლო ეთანოლს და ურევინ. მიღებული ხსნარი იფილტრება ამწოვ კარადაში ვაკუუმის საფილტრავი სისტემით 0.45 µm ზომის ფორების მქონე ფილტრით და გადააქვთ სათანადოდ მარკირებულ ჭურჭელში.

2 ქრომატოგრაფიული სისტემის შესაბამისობის შესამოწმებელი ხსნარის მომზადება:

6,56 მგ კლოპიდოგრელის და 5,57-6,56 კლოპიდოგრელის B და C მინარევის სტანდარტული ნივთიერებები, გადააქვთ 250,0 მლ ტევადობის გამზომ კოლბში და ხსნიან 125,0 მლ უწყლო ეთანოლში. დგამენ მაგნიტურ სარეველაზე ნივთიერების სრულ გახსნამდე და ავსებენ ჭდემდე ჰექსანით.

3. პლაცებოს ხსნარის მომზადება:

ურევინ ერთგვაროვანი მასის მიღებამდე: 0,7 გ ლაქტოზას, 1,8125 გ მიკროკრისტალური ცელულოზას (კომპრეცელი M-102), 0,3 გ ნატრიუმის სახამებლის გლიკოლატს, 0,12 გ მაგნიუმის სტეარატს, 0,28 გ ტალკს, 0,03 გ აეროსილს, 0,156 გ შემოსაგარსავ ფხვნილს (Opadry II Pink). მიღებული მასიდან იწონება 257,07 მგ პლაცებოს ფხვნილი, რაც შეესაბამება 100,0 მგ კლოპიდოგრელს. ფხვნილი გადააქვთ 50,0 მლ ტევადობის გამზომ კოლბში, ამატებენ 25,0 მლ უწყლო ეთანოლს, ანჯღრევინ და ავსებენ ჭდემდე ჰექსანით, ხსნარი იდგმება მაგნიტურ სარეველაზე 15,0 წთ. შემდეგ იფილტრება 0,45 µm ზომის ფილტრში.

4. საანალიზო ნიმუშის ხსნარის მომზადება:

20,0 ტაბლეტს აწვრილმანებენ ერთგვაროვანი მასის მიღებამდე. საანალიზოდ იწონება 65,0 მგ

დაწვრილმანებული ტაბლეტების მასა, რაც შეესაბამება 177,85 მგ კლოპიდოგრელს. ფხვნილს გადაიტანენ 10,0 მლ ტევადობის გამზომ კოლბში, ავსებენ ჭდემდე გამხსნელით. დგამენ მაგნიტურ სარეველაზე 30,0 წთ. მიღებულ ხსნარი დაცენტრიფუგდება 10,0 წთ 3900 ბრ/წთ სიჩქარით. საანალიზოდ გამოიყენება ზედა გამჭვირვალე ფენა.

5. სტანდარტული ხსნარის მომზადება:

საანალიზო ხსნარის 1,0 მლ გადააქვთ 500,0 მლ ტევადობის გამზომ კოლბში და ავსებენ ჭდემდე მეთანოლი/ქრ.ს. წყლის (1/1) ნარევით.

6. სტანდარტული და საანალიზო ნიმუშის ხსნარების ქრომატოგრაფირება განხორციელდა:

გამხსნელის ინიცირება - 10,0 მკლ 3-ჯერ,

პლაცებოს ხსნარის ინიცირება - 10,0 მკლ 2-ჯერ,

სისტემის ვარგისობის შესამოწმებელი ხსნარის ინიცირება - 10,0 მკლ 3-ჯერ,

სტანდარტული ხსნარის ინიცირება - 10 მკლ 2-ჯერ,

საანალიზო ნიმუშის ხსნარის ინიცირება - 10 მკლ 2-ჯერ.

შესრულებული გამოთვლები

კლოპიდოგრელის ცალკეული იდენტიფიცირებული და არაიდენტიფიცირებული მინარევების შემცველობის გამოსათვლელი ფორმულა:

$$X_{\text{imp}} \% = \frac{R_{\text{imp}} \times 0.2}{R_{\text{st}}}$$

X – ცალკეული მინარევის რაოდენობა (%);

$R_{\text{imp}}$  - საანალიზო ხსნარში ცალკეული მინარევის პიკის ფართობი;

$R_{\text{st}}$  - სტანდარტულ ხსნარში კლოპიდოგრელის პიკის ფართობი;

მინარევების ჯამური შემცველობის გამოსათვლელი ფორმულა:

$$X_{\text{total imp}} \% = \frac{R_{\text{total imp}} \times 0.5}{R_{\text{st}} \times 2.5}$$

X – მინარევების ჯამური რაოდენობა (%);

$R_{\text{total imp}}$  - საანალიზო ხსნარში მინარევების პიკების ფართობების ჯამი;

$R_{\text{st}}$  - სტანდარტულ ხსნარში კლოპიდოგრელის პიკის ფართობი;

ფორმულა მინარევებისთვის, რომელთა პიკის ფართობები არ მიიღება მხედველობაში:

$$X_{\text{dis imp}} \% = \frac{R_{\text{imp}} \times 0.05}{R_{\text{st}} \times 0.25}$$

$R_{\text{imp}}$  - საანალიზო ხსნარში მინარევის პიკის ფართობი;

$R_{\text{st}}$  - სტანდარტულ ხსნარში კლოპიდოგრელის პიკის ფართობი;

კვლევის შედეგები

მიღებული მონაცემების შეტანით Excel-ის შესაბამის პროგრამაში, გამოთვლილ იქნა სტაბილური 75,0 მგ

ტაბლეტში გარეშე მინარევების რაოდენობრივი შემცველობა. ცალკეული მინარევისა და მინარევების ჯამის განსაზღვრის შედეგად აღმოჩნდა მინარევი A (2S)-(2-ქლორფენილ)[6,7-დიჰიდროთიენო [3,2-ც]პირიდინ-5(4H)-ილ] ძმარმუავა, რომლის შემცველობა 1,2%-ია (ნორმა  $\leq$  1,2%). მინარევი B (მეთილ (2S)-(2-ქლორფენილ)[4,7-დიჰიდროთიენო [3,2-ც]პირიდინ-5(4H)-ილ] აცეტატი, რომლის შემცველობა 0,5%-ია (ნორმა  $\leq$  0,5%), მინარევი C (მეთილ ((2R)-(2-ქლორფენილ) [6,7-დიჰიდროთიენო [3,2-ც]პირიდინ-5(4H)-ილ] აცეტატი), რომლის შემცველობა 0,394%-ია (ნორმა  $\leq$  1,5).

აღნიშნული მეთოდის გამოყენება რეკომენდებულია სტაზექსისა და კლოპიდოგრელის შემცველი სხვა ტაბლეტების ხარისხის უზრუნველყოფისა და კონტროლისთვის, აგრეთვე, სამეცნიერო ან პრაქტიკული კვლევისთვის.

#### ლიტერატურა:

1. ლიპინკოტის ილუსტრირებული გამოცემა: ფარმაკოლოგია. მთარგმნელი და სამეცნიერო რედაქტორი თ. კეზელი. ივანე ჯავახიშვილის სახ. უნივერსიტეტის გამოცემა, 2017გ. 407-420

2. საინფორმაციო სამედიცინო სამსახური - <http://www.mis.ge//>

3. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ*. – 2002. – Vol. 324. – P. 71–86.

4. *British Pharmacopeia* 2021; page 2078-2080

5. Bundhoo S.S., Anderson R.A., Sagan E., Hassan N., Pinder A.G., Rogers S.C., Morris K., James P.E. Direct formation of thienopyridine-derived nitrosothiols—just add nitrite! *Eur. J. Pharmacol.* 2011;670:534–540. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.09.02228.

6. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348. – P. 1329–1339. 21.

7. Heitzer T., Rudolph V., Schwedhelm E., Karstens M., Sydow K., Ortak M., Tschentscher P., Meinertz T., Böger R., Baldus S. Clopidogrel improves systemic endothelial nitric oxide bioavailability in patients with coronary artery disease: Evidence for antioxidant and antiinflammatory effects. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26:1648–1652.

8. Steg G., Bhatt D.L., Wilson P.W.F. et al., for the REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197–206.

9. Tanaka A., Tomiyama H., Maruhashi T., Matsuzawa Y., Miyoshi T., Kabutoya T., Kario K., Sugiyama S., Munakata M., Ito H., et al. Physiological Diagnostic Criteria for Vascular Failure. *Hypertension*. 2018;72:1060–1071.

10. *US Pharmacopeia* USP43-NF38 2S 2021

11. Watanabe H., Domei T., Morimoto T., Natsuaki M., Shiomi H., Toyota T., Ohya M., Suwa S., Takagi K., Nanasato M., et al. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:2414–2427.

#### SUMMARY

Chikviladze T.<sup>1</sup>, Khinchiasvili G.<sup>1</sup>, Tskhadadze Sh.<sup>2</sup>, Jorjikia M.<sup>1</sup>, Otarashvili T.<sup>1</sup>

#### DETERMINATION OF CLOPIDOGREL IMPURITIES IN STAZEX 75MG TABLETES

TSMU, DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL AND TOXICOLOGICAL CHEMISTRY<sup>1</sup>; LABORATORY OF MANAGEMENT OF QUALITY OF GEORGIAN PHARMACEUTICAL COMPANY “GMP”<sup>2</sup>

Atherothrombotic complications - heart attack and stroke - are one of the main causes of disability and death of the world's population. Therefore, the prevention and treatment of atherothrombosis is a necessary condition for prolonging the life of patients with cardiovascular system and improving the quality of life.

A representative of the second generation of thienopyridines – Clopidogrel, is one of the most popular antiplatelet drugs in modern clinical practice.

Clopidogrel 75 mg tablets under the brand name STAZEX are produced by the Georgian pharmaceutical enterprise “GMP”. Qualitative and quantitative determination of impurities in STAZEX is an actual issue, since it is a guarantee of its quality, therefore, effectiveness and safety.

The authors determined individual and total impurities of clopidogrel in Stazex 75 mg tablets by high-performance liquid chromatography. As a result of determination of individual impurity and the sum of impurities, impurity A was found to be 1.2% (norm  $\leq$  1.2%), impurity b, - 0.5% (norm  $\leq$  0.5%). The impurity is 0.394% (norm  $\leq$  1.5).

The use of the developed methodology is recommended for quality assurance and control of STAZEX and clopidogrel containing other tablets, as well as for scientific or practical research.