

## ლიტერატურა:

1. ლიპინკოტის ილუსტრირებული გამოცემა: ფარ-მაკოლოგია. მთარგმნელი და სამეცნიერო რედაქტორი თ. კეზელი. ივანე ჯავახიშვილის სახ. უნივერსიტეტის გამომცემლობა, 2017.
2. British Pharmacopoeia. 2018.
3. United States Pharmacopoeia 2017
4. Fletcher E.L., Phipps J.A., Ward M.M., Vessey K.A., Wilkinson—Berka J.L. The renin—angiotensin system in retinal health and disease: Its influence on neurons, glia and the vasculature // *Prog Retin Eye Res.* 2010 Jul. Vol. 29(4). P. 284—311. Epub 2010 Apr 7
5. Григорьев Ю.В. Рациональная антигипертензивная терапия // ГВМУ МО РФ, ГИУВ МО РФ: Методические рекомендации. — М., 2000. <http://www.mis.ge/>

## SCIENTIFIC METHODOICAL REPORT

Chikviladze T.<sup>1</sup>, Kapanadze Zh.<sup>2</sup>, Jorjikia M.<sup>1</sup>, Ioramashvili H.<sup>1</sup>, Otarashvili T.<sup>1</sup>

### HIGH-PRESSURE LIQUID CHROMATOGRAPHY (HPLC) METHOD FOR DETERMINATION OF ENALAPRIL 10 MG TABLETS

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

Enalapril - one of the most well-studied, widely used, effective and safe angiotensin-converting enzyme inhibitors containing carboxylalkyl group. Enalapril is a standard medicine that has been used successfully for over 30 years in arterial hypertension and chronic heart failure. Enalapril 10 mg tablets are produced by Georgian pharmaceutical enterprise “GMP”.

The authors of the article performed quantitative determination of Enalapril 10 mg tablets produced by the Georgian pharmaceutical enterprise GMP using an optimized High Pressure Liquid Chromatography Method (HPLC)

According to the received results, the average percent quantity of Enalapril in 10 mg tablets is 9.696 mg (norm 9,25 - 10,75 mg).

## სამეცნიერო-მეთოდური შეჯამება

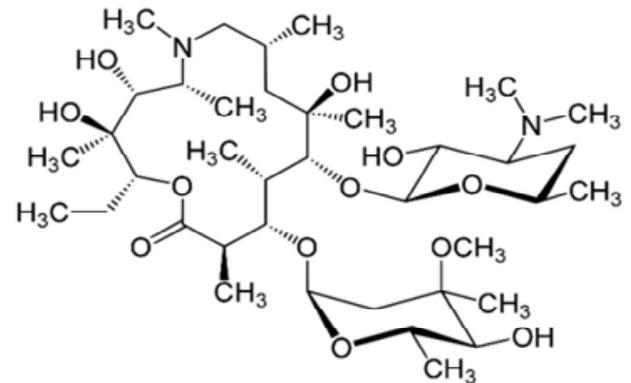
ჩიკვილაძე თ.<sup>1</sup>, ჭინჭარაძე დ.<sup>1</sup>, ნადარაია ქ.<sup>2</sup>, ჯორჯიკია მ.<sup>1</sup>, ოთარაშვილი თ.<sup>1</sup>

### აზითრომიცინის ხსნადობის განსაზღვრა აზიმაკის 500 მგ-იან კაფსულაში მაღალაღჭიმული სითხური ქრომატოგრაფიული მეთოდით

<sup>1</sup>თსუ, ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური ქიმიის დეპარტამენტი; <sup>2</sup>ქართული ფარმაცევტული საწარმო, “ჯი-ამ-ვის” ხარისხის უზრუნველყოფის ლაბორატორია

მაკროლიდები ანტიბიოტიკების ერთ-ერთი ყველაზე საინტერესო და პერსპექტიული კლასია. მათი უნიკალურობა განისაზღვრება, უპირველესად, ხელსაყრელი ფარმაკოკინეტიკური თვისებებით, რომელთა შორის მნიშვნელოვანია ორგანოებსა და ქსოვილებში კარგი შეღწევადობისა და უჯრედებში მაღალი კონცენტრაციის შექმნის უნარი. აღნიშნული განაპირობებს მაკროლიდების მოქმედებას უჯრედშიდა პათოგენებზე. მაკროლიდების *in vivo* აქტივობა ხშირად აღემატება *in vitro*-ს, რაც მნიშვნელოვანი უპირატესობაა ბეტა-ლაქტამურ ანტიბიოტიკებსა და ამინოგლიკოზიდებთან შედარებით. გარდა ამისა, მაკროლიდები აქტივობას ავლენენ პენიცილინების მიმართ რეზისტენტული ზოგიერთი გრამდადებითი კოკის მიმართაც [3,7].

აზითრომიცინი მესამე თაობის, 15-ნევრიანი მაკროლიდების - აზალიდების ნარმომადგენელია.



სურ. №1. აზითრომიცინი - Azithromycin

აზითრომიცინი, ლაქტონურ რგოლში აზოტის შემცველობის გამო, მოქმედების სპექტრითა და ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრებით გამოირჩევა თავისი კლასის ნარმომადგენლებისგან:

- გაცილებით აქტიურია *I. influenzae*, *N. gonorrhoeae* და *H. pylori*-ის მიმართ;
- ბიოშეღწევადობა ნაკლებად დამოკიდებულია მიღებულ საკვებზე;
- შედარებით მაღალ კონცენტრაციას ქმნის ქსოვილებში;
- ხასიათდება ხანგრძლივი ნახევარგამოყოფის პერიოდით (T<sub>1/2</sub> - 55 სთ-მდე), რაც საშუალებას იძლევა შემცირდეს დანიშნვის ჯერადობა (დღეში 1-ჯერ) და მკურნალობის კურსი (1-3-5 დღე);
- ახასიათებს პოსტანტიბაქტერიული სამკურნალო ეფექტი პრეპარატის მოხსნიდან 5-7 დღის გან-

მავლობაში;

- სხვა მაკროლიდებზე მეტად აძლიერებს ფაგოციტოზს და ახასიათებს ინფექციებისაგან დაცვის ძლიერი უნარი;

- გადაიტანება უკეთ;

- ნაკლებად ურთიერთქმედებს სხვა წამლებთან [1.2].

აზითრომიცინის შემცველი სამკურნალო პრეპარატები ადგილობრივ ფარმაცევტულ ბაზარზე შემოდის 28 ქვეყნის ფარმაცევტული საწარმოებიდან 85 საფირმო სახელწოდებით[4].

აზითრომიცინის 500.0 მგ-იან კაფსულებს “აზიმაკის” სახელწოდებით, აწარმოებს ქართული ფარმაცევტული საწარმო “ჯი-ემ-პი”. აზითრომიცინის შემცველი კაფსულებიდან მოქმედი ნივთიერების გამოთავისუფლების (ხსნადობის) დინამიკის შესწავლა მეტად აქტუალურია წარმოებული პრეპარატის კეთილზარისხოვნების დადასტურებისთვის.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა აზიმაკის 500 მგ-იან ტაბლეტებში აზითრომიცინის ხსნადობის განსაზღვრა.

კვლევის მასალას შეადგენდა:

1) აზითრომიცინის სუბსტანცია - (მწარმოებელი - შვეიცარია TEXCO medicare (სერია - 1402001799, ვადა -01.2021);

2) აზითრომიცინის სტანდარტული ნიმუში - (USP catalogue N1046056; USP LOT N RO43PO);

3) აზიმაკის კაფსულები 500 მგ-იანი (მწარმოებელი - GM Pharmaceuticals, სერია-90010219, ვადა: 12.2021).

კვლევისათვის გამოყენებულია მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდი [5.6]: სვეტი-250 X 4,6მმ, ოქტადეცილსილიკაგელი (C18), 5მკმ; ტემპერატურა - 40°C; მობილური ფაზა - ფოსფატური ბუფერი (pH 6,5)- აცეტონიტრილი-წყალი (2:7:11); ნაკადის სიჩქარე-1.5 მლ/წთ ; დეტექტირება - სპექტროფოტომეტრიულად 215 ნმ-ზე; ინიექცია - 20 მკლ.

ხსნადობის არის მომზადება:

პროცედურა არის შემდეგი: აინონება 28,4 გ ნატრიუმის ჰიდროფოსფატი, თავსდება 2000,0 მლ ტევადობის ჭურჭელში და ივსება ჭედმდე გასუფთავებული წყლით. ხსნარის pH 6,0-მდე მიიყვანება ქლორწყალბადმჟავით და ემატება 200,0 მგ ტრიფსინი. მიღებულ ხსნარს უტარდება დეგაზაცია. ასეთი პროცედურა ტარდება კიდევ ორჯერ.

მომზადებული ხსნარის 900,0 - 900,0 მლ ნაწილდება ექვს კალათაში; ირთება აპარატი, ფიქსირდება ხსნადობის პარამეტრები. ტემპერატურამ უნდა მიიღოს  $37 \pm 0,5$  °C-ს. ექვსივე კალათაში თითო კაფსულა თავსდება ერთდოულად და “გაიშვება” პროგრამა.

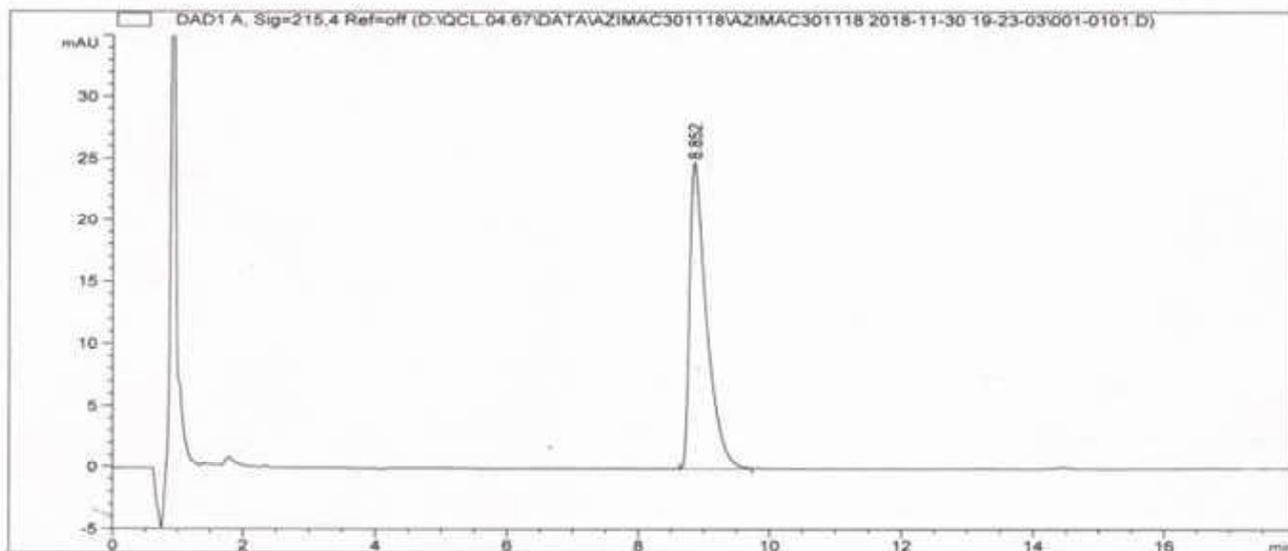
ტესტის დასრულების შემდეგ ექვსივე კალათიდან აღებული ნიმუშები იფილტრება 0,45  $\mu$ m ზომის ფორების მქონე ფილტრით.

სტანდარტული და საკვლევი ნიმუშის ხსნარების ქრომატოგრაფირება:

სისტემის ვარგისობის შესამოწმებლად ხორციელდება აზითრომიცინის სტანდარტული ნიმუშის “ა” ხსნარის ინიცირება - 20,0 მკლ ნ-ჯერ. მიღებული შედეგები აღირიცხება ფორმაში № 188. RSD-ს გამოსათვლელად.

```

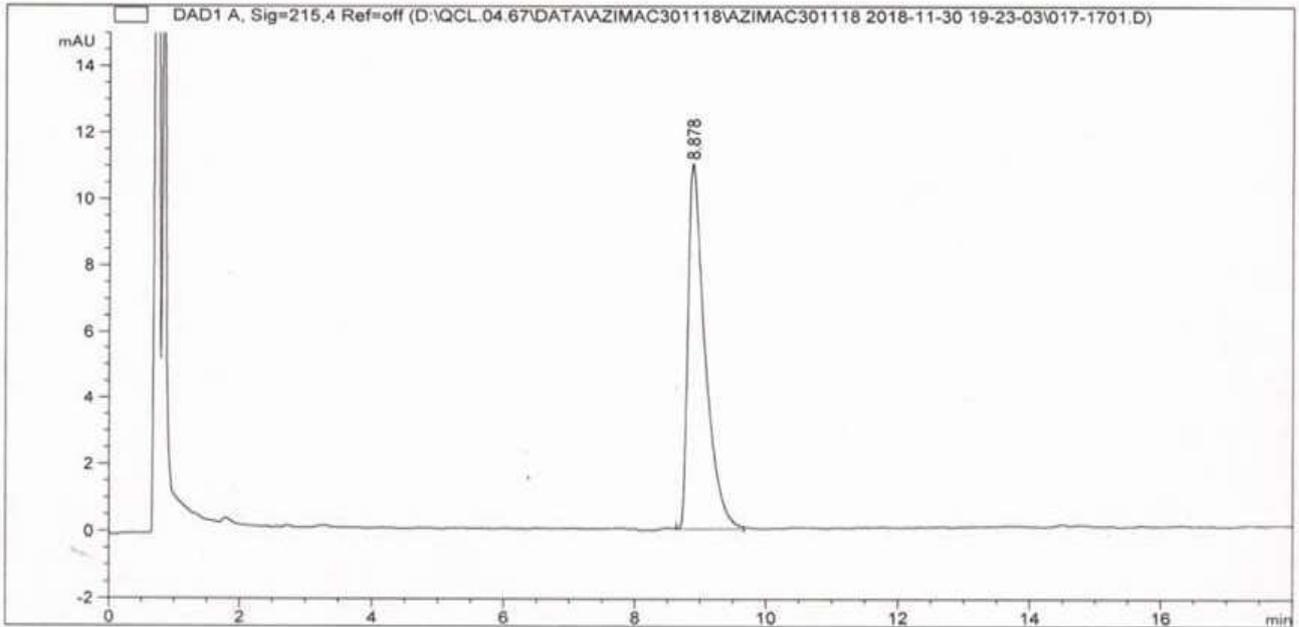
-----
Acq. Operator   : Maiko Shambeshovi                      Seq. Line :    1
Acq. Instrument : QCL.04.67                               Location  :    1
Injection Date  : 30/11/2018 7:25:51 PM                    Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 20.000  $\mu$ l
Acq. Method    : D:\QCL.04.67\Data\AZIMAC301118\AZIMAC301118 2018-11-30 19-23-03\AZIMAC.
M
Last changed   : 30/11/2018 7:23:03 PM by Maiko Shambeshovi
Analysis Method : D:\QCL.04.67\METHOD\AZIMAC.M
Last changed   : 01/12/2018 8:45:06 AM by Maiko Shambeshovi
                (modified after loading)
Sample Info    : Azithromycin st. 94,6% /USP/; ser:QCL/07/2046-30.11.18; C=0,946mg/ml
  
```



სურ. №2. აზითრომიცინის სტანდარტული ნიმუშის ქრომატოგრამა

```

=====
Acq. Operator   : Maiko Shambeshovi           Seq. Line : 39
Acq. Instrument : QCL.04.67                   Location  : 17.
Injection Date  : 01/12/2018 7:59:21 AM      Inj       : 1
                                                Inj Volume: 20.000 µl
Acq. Method     : D:\QCL.04.67\Data\AZIMAC301118\AZIMAC301118 2018-11-30 19-23-03\AZIMAC.
                                                M
Last changed    : 30/11/2018 7:23:03 PM by Maiko Shambeshovi
Analysis Method : D:\QCL.04.67\METHOD\AZIMAC.M
Last changed    : 01/12/2018 8:51:34 AM by Maiko Shambeshovi
                (modified after loading)
Sample Info     : Azimac 500,0 mg.cap; ser:90010218; Dissolution: 900,0 ml buf; pH-6,0;
                100rpm; 15min #1
    
```



სურ. №3. აზიმაკის კაფსულებში აზითრომიცინის ხსნადობა 45 წთ

ცხრილი №1. აზიმაკის 500 მგ კაფსულებიდან აზითრომიცინის გამოთავისუფლების განსაზღვრის შედეგები

სერია	A	P	V <sub>1</sub>	L	S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	U	K	V <sub>2</sub>	d	ხსნადობა (%)	ხსნადობის საშ. (%)	საშ. (%)
90010218	20,00	94,60	20,0	2,00	221,9218	221,277	256,7067	1,00	1,00	900,0	500,0	98,77	98,83	98,80
							220,6323					257,0031		
							257,3677					99,03	99,12	
							257,8462					99,21		
							257,5103					99,08	98,99	
							257,0323					98,90		
							255,8824					98,45	98,27	
							254,9327					98,09		
							256,7174					98,78	98,78	
							256,7491					98,79		
							256,6104					98,74	98,78	
							256,8626					98,83		

გამოთავისუფლებული მოქმედი ნივთიერების საშუალო მნიშვნელობა იყო 98,80% (ნორმა - არანაკლებ 75%)

ხორცილდება: აზითრომიცინის სტანდარტული ნიმუშის "ა" ხსნარის ინიცირება - 20,0 მკლ 2-ჯერ, აზითრომიცინის სტანდარტული ნიმუშის "ბ" ხსნარის ინიცირება - 20,0 მკლ, საკვლევი ნიმუშის ხსნარის ინიცირება - 20,0 მკლ 2-ჯერ, ხსნადობის ნიმუშების ინიცირება - 20,0 მკლ 2-ჯერ.

შესრულებული გამოთვლები:

45 წთ-ში ხსნარში უნდა გადავიდეს ეტიკეტზე ერთი კაფსულისთვის მითითებული აზითრომიცინის რაოდენობის არა ნაკლებ 75,0 %.

გამოთავისუფლებული აზითრომიცინის რაოდენობა %-ში გამოვითვალეთ ფორმულით:

$$X = \frac{S_2 \times a \times P}{V_1 \times S_1 \times 100 \times L} \times V_2 \times K \times U \times \frac{100}{d}$$

სადაც: X - ხსნარში გადასული საკვლევი ნივთიერების რაოდენობა (%), S<sub>2</sub> - საანალიზო ხსნარიდან მიღებული პიკის ფართობი, S<sub>1</sub> - სტანდარტული ნიმუშის ხსნარიდან მიღებული პიკის ფართობი (ორი ინიცირებისას მიღებული პიკის ფართობის (S<sub>0</sub>) საშუალო), a - სტანდარტული ნიმუშის ნონაკი (მგ), L - სტანდარტული ნიმუშის სისუფთავე (%), V<sub>1</sub> - სტანდარტული ხსნარის მოცულობა (მლ), V<sub>2</sub> - საკვლევი ნიმუშის ხსნარის მოცულობა (მლ), L - სტანდარტული ხსნარის განზავების კოეფიციენტი, K - საანალიზო ნიმუშის განზავების კოეფიციენტი, d - ეტიკეტზე მითითებული აქტიური ნივთიერებების რაოდენობა ერთი კაფსულისათვის (მგ), U - გადათვლის კოეფიციენტი (=1).

ხსნადობის საშუალო მნიშვნელობა გამოითვალა ფორმულით:

$$X_{საშ} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + X_4 + X_5 + X_6}{6}$$

მიღებული შედეგებით, ქართული ფარმაცევტული საწარმოს "ჯი-ემ-პის" მიერ წარმოებული აზითრომიცინის 500მგ-იანი კაფსულები ხასიათდება ხსნადობის მაღალი ხარისხით.

#### ლიტერატურა:

1. მ.ოკუჯავა, კ.ლილუაშვილი. ფარმაცოთერაპია, გამომცემლობა "გლოსა", თბილისი, 2016.
2. ლიპინკოტის ილუსტრირებული გამოცემა: ფარმაცოლოგია. მთარგმნელი და სამეცნიერო რედაქტორი თ.კეზელი. ივანე ჯავახიშვილის სახ. უნივერსიტეტის გამომცემლობა, 2017.
3. MacDougall C, Chambers HF. Macrolides and ketolides. In, Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, eds. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011, pp. 1529-34. (Textbook of pharmacology and therapeutics).
4. <http://www.mis.ge/>
5. British Pharmacopoeia. 2018.
6. United States Pharmacopoeia 2017

#### SCIENTIFIC METHODOICAL REPORT

Chikviladze T.<sup>1</sup>, Chincharadze D.<sup>1</sup>, Nadaraia K.<sup>2</sup>,  
Jorjikia M.<sup>1</sup>, Otarashvili T.<sup>1</sup>

#### HIGH-PRESSURE LIQUID CHROMATOGRAPHY METHOD FOR DETERMINATION OF IN VITRO OUTLET OF AZITHROMYCIN IN "AZIMAC" 20 MG CAPSULES

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

Macrolides are one of the most interesting and promising classes of antibiotics. Azithromycin is a third-generation, 15-membered macrolide - azalide. Its pharmacokinetics is characterized by a combination of low serum concentrations, high tissue concentrations and an extended tissue elimination half-life. Azithromycin is particularly noted for high and prolonged concentrations at the site of infection.

Azithromycin 500.0 mg capsules, called "Azimac", is produced by Georgian pharmaceutical enterprise "GMP".

Purpose of the investigation was – determination of in vitro outlet of Azithromycin in "Azimac" 500 mg capsules, produced by the Georgian pharmaceutical company "GMP", using the High-Pressure Liquid Chromatography Method (HPLC)

According to the received results, average percent quantity outlet of Azithromycin is 98,80%, (norm not less 75 %). "Azimac" 500 mg capsules containing Azithromycin, produced by the Georgian pharmaceutical company "GMP" are characterized by good outlet quality.

ჩიხვილაძე რ.<sup>1</sup>, ჯაჭარაძე დ.<sup>2</sup>, ნადარია კ.<sup>1</sup>,  
ჯორჯია მ.<sup>1</sup>, მთარაშვილ ტ.<sup>1</sup>

#### საშვილოსნოს არტერიების კალცინოზი (Senil xvevi s arwer a)

<sup>1</sup>თსუ, პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტი;  
<sup>2</sup>პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა

საშვილოსნოს არტერიების სკლეროფიბროზს და კალცინოზს ნაკლები მნიშვნელობა ექცევა, თუმცა უკანასკნელ პერიოდში ამ მოვლენაზე მოხდა ყურადღების აქცენტირება, რადგან ის განიხილება, როგორც საძილე არტერიების მასტენოზებელი ათეროსკლეროზის და კორონაროათეროსკლეროზის მგრძობიარე ინდიკატორი [4]. ხშირად ხსენებულ ცვლილებებს ნახულობენ შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებშიც [2, 6].

Monckeberg-ის არაოკლუზიურ მედიაკალცინოზს, რომელიც აზიანებს საშუალო და მცირე ზომის კუნთოვანი ტიპის არტერიებს, არაიშვიათად ნახულობენ