

agulation and Hemorrhagic Complications in an Elderly Population With Atrial Fibrillation. // Arch Inter Med. 2001, Vol. 161 N17, 24.

Akhmeteli L., Iremashvili B., Lomidze N., Saginashvili L., Magalashvili D.

TREATMENT OF SPONTANEOUS HEMATOMA (TWO RARE CASES)

TSMU, DEPARTMENT OF SURGERY N1

Two cases of large, warfarin-induced hematomas are discussed. In both cases, coagulopathy due to uncontrolled use of warfarin was the reason of hematoma.

Conclusion: Repeated radiological studies are needed to diagnose and evaluate a warfarin-induced hematoma. Normalization of blood clotting system is an important part of the treatment. Prior to the correction of the coagulogram, in the absence of absolute indications for surgery, surgical intervention should be avoided, since at this time bleeding can be fatal for the patient. It is noteworthy, that the presence of leukocytosis does not confirm hematoma infection. In the case of a giant hematoma, if necessary, two-stage treatment can be used. The first stage includes conservative measures to maintain hemostasis and achieve normal coagulation, as well as preparing the patient for surgery. The second stage is surgery to eliminate the hematoma.

ბარამიძე ქ.¹, ჩიკვილაძე თ.², ნიქარიშვილი ქ.¹, ხიხლაშვილი ნ.¹, იორამაშვილი ჰ.²

“ვალსაკორი HD“-ს ტაბლეტებში ნიტროზოდამიტილამინის და ნიტროზოდამიტილამინის მინარევის განსაზღვრის სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდის ვალიდაცია

¹გლოვალტისტი“-ს საგამოცდო ლაბორატორია, ²თსსუ, ფარმაცევტული და ტოქსიკოლოგიური ძვირის დეპარტამენტი

2018 წლის სექტემბრიდან, ევროკომისიამ, ევროპის მედიკამენტების სააგენტოს (EMA) კვლევების საფუძველზე, ყურადღება გაამახვილა სარტანების შემცველ მედიკამენტებზე და რეკომენდაცია მისცა სარტანებისგან (ანგიოტენზინ II ბლოკატორები) სამკურნალო საშუალებების მწარმოებელ კომპანიებს, გადაეხედათ სანარმოო პროცესებისთვის, რათა უზრუნველყოთ ნიტროზოდამინის მინარევისგან თავისუფალი სარტანების წარმოება. განსაზღვრა გარდამავალი პერიოდი, რომლის შემდეგ ფარმაცევტულ კომპანიებს მოეთხოვათ დემონსტრირება, რომ მათი ნაწარმი სარტანები არ შეიცავდა რისკის შემცველ განსაზღვრადი რაოდენობის მინარევებს. წინააღმდეგ შემთხვევაში აღნიშნული სამკურნალო საშუალებების გამოყენება აიკრძალებოდა ევროკავ-

შირის ქვეყნებში.

რეკომენდაციები ეხება სარტანებში ნიტროზოდამიტილამინის (ნდმა, NDMA) და ნიტროზოდამიტილამინის (ნდეა, NDEA) მინარევებს, რომლებიც კლასიფიცირდება როგორც კანცეროგენები და ალმოჩენილი იქნა სარტანის შემცველ მედიკამენტებში [3].

2018 წლის ივნისამდე ნდმა და ნდეა არ შედიოდა სარტანების ნამლის ფორმების იდენტიფიცირებული მინარევის რიცხვში და ამიტომ არ იყო დაფიქსირებული ჩვეულებრივი კვლევების დროს.

დღეს ცნობილია, რომ ეს მინარევი გარკვეულ პირობებში, გარკვეული გამხსნელების, რეაგენტების და სხვა საწყისი მასალების გამოყენებისას, შეიძლება წარმოიქმნას იმ სარტანების წარმოების პროცესში, რომელიც შეიცავს ტეტრაზოლის ბირთვის. იშვიათად მინარევის წარმოქმნის მიზეზია კონტამინირებული ხელსაწყო-აპარატურის არაგამიზნული გამოყენება [3,4].

ევროსაბჭოს რეკომენდაციის შესაბამისად, ფარმაცევტული კომპანიები ვალდებული არიან თავიდან აიცილონ საკუთარ პროდუქტაში ნიტროზოდამინების მინარევის არსებობა.

ამდენად, აქტუალურად ჩაითვალა ვალსარტანის შემცველ მედიკამენტ “ვალსაკორი HD“-ს ტაბლეტებში ნდეა-ს და ნდმა-ს მინარევის განსაზღვრის სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდის ვალიდაცია.

მისი დანერგვის შემთხვევაში, მეთოდიკის გამოყენება შესაძლებელი იქნება ვალსარტანის შემცველ სხვადასხვა დოზიან ტაბლეტებში ნდეა-ს და ნდმა-ს მინარევის განსაზღვრისთვის.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა “ვალსაკორი HD“-ს ტაბლეტებში ნდეა-ს და ნდმა-ს მინარევის განსაზღვრის სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდის ვალიდაცია.

კვლევის მასალა და მეთოდი:

კვლევის მასალას წარმოადგენდა “ვალსაკორი HD“-ს 160/25 მგ-იანი ტაბლეტები.

კვლევა განხორციელდა მაღალი წნევის სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდით, ხელსაწყოზე СТАИЕР (АКВИЛОН), სვეტი - C18, რომლის ტექნიკური და საექსპლოატაციო მახასიათებლები მთლიანად შეესაბამება აშშ, ბრიტანეთის და ევროპის ფარმაკოპეებს და დამონშებულოა სსიპ “სტანდარტების, ტექნიკური რეგლამენტებისა და მეტროლოგიის ეროვნული სააგენტოს“ მიერ.

კვლევა განხორციელდა ხარისხის საერთაშორისო სტანდარტების (ISO 17025, ICH Q 2 A) მოთხოვნების შესაბამისად, ვალიდაციის შემდეგი მახასიათებლების მიხედვით: სპეციფიურობა, სიზუსტე, სისწორე და სწორხაზოვნება [1,2,5].

ექსპერიმენტული ნაწილი:

საკვლევი ხსნარის მომზადება:

წონიან 10 ტაბლეტს და გამოითვლიან საშუალო მასას. ტაბლეტებს ფხვნიან ერთგვაროვანი მასის მიღებამდე, წონიან 320 მგ ვალსარტანის ექვივალენტურ რაოდენობას და გადააქვთ 15 მლ-იან ცენტრიფუგის სინჯარაში.

უმატებენ 2 მლ მეთანოლს (ან 2 მლ № 4 სტანდარტულ ხსნარს - 0,3 ppm) და კარგად ანჯღრევენ 10 წუთი. შემდეგ უმატებენ 8 მლ წყალს და კვლავ

ანჯღრევენ 5 წუთი.

მიღებულ ხსნარს აცენტრიფუგებენ 4000 ბრ/წთ 5 წუთი. სუპერნატანტი გადააქვთ 2 მლ-იან ეპენდორფის ტუბში და კვლავ აცენტრიფუგებენ 5 წუთი.

სუპერნატანტს ფილტრავენ 0,45 მკ-იან ფილტრში და ახდენენ ქრომატოგრაფირებას.

საკონტროლო ხსნარი ნდმა/ნდეა - 0,08 ppm: ვალსარტანის სუბსტანციის 320 მგ გადააქვთ 15 მლ-იან ცენტრიფუგის სინჯარაში. უმატებენ N3 სტანდარტული ხსნარის (25/25 ნგ/მლ) 1 მლ და კარგად შეანჯღრევენ 10 წუთი. უმატებენ 4 მლ გამოსხილ წყალს და კვლავ ანჯღრევენ 5 წუთი.

მიღებულ ხსნარს აცენტრიფუგებენ 4000 ბრ/წთ 5 წუთი. სუპერნატანტი გადააქვთ 2 მლ-იან ეპენდორფის ტუბში და კვლავ აცენტრიფუგებენ 5 წუთის განმავლობაში.

სუპერნატანტს ფილტრავენ 0,45 მიკრონიან მემბრანულ ფილტრში და ახდენენ ფილტრატის ქრომატოგრაფირებას.

ხსნარები საკალიბრო გრაფიკის ასაგებად კვლევის შედეგები

ნდმა	ნდეა	ნდმა-ს და ნდეა-ს ნარევი
ძირითადი ხსნარი 2,5 მკგ/მლ	ძირითადი ხსნარი 2,5 მკგ/მლ	N1 250/250 ნგ/მლ N2 50/50 ნგ/მლ N3 25/25/ნგ/მლ N4 10/10 ნგ/მლ N5 5/5 ნგ/მლ N6 1250/1250 ნგ/მლ (საკონტროლო ხსნარი)

სპეციფიკურობის დასადგენად, პარალელურად ჩატარდა რამდენიმე განსაზღვრა შემდეგ ნიმუშებზე: სინჯი ა - მხოლოდ დამხმარე ნივთიერებები; სინჯი ბ - აქტიური და დამხმარე ნივთიერების ნარევი.

ერთი სამუშაო დღის განმავლობაში მიღებული შედეგების სპეციფიკურობის ვარიაციის კოეფიციენ-

ტი ნდმა-სთვის იყო 0,03, ნდეა-სთვის - 0,02; სამუშაო კვირის განმავლობაში მიღებული შედეგების სპეციფიკურობის ვარიაციის კოეფიციენტი ნდმა-სთვის იყო 0,14 ნდეა-სთვის - 0,35, რაც მიუთითებს ანალიზური მეთოდებისადმი წაყენებული კრიტერიუმების მიმართ მეთოდის სპეციფიკურობის შესაბამისობაზე (CV≤2%);

სიზუსტის განსაზღვრისას მიღებული შედეგების მნიშვნელობები ახლოს არის ერთმანეთთან; პარალელური განსაზღვრის ვარიაციის კოეფიციენტი სისტემის სიზუსტისთვის ნდმა-სთვის იყო 0,172, ნდეა-სთვის - 0,58, მეთოდის სიზუსტისთვის - 1,20 (ნდმა) და 1,07 (ნდეა) (N<2%), რაც მიუთითებს ანალიზური მეთოდების მიმართ წაყენებული მოთხოვნებისადმი შერჩეული მეთოდის შესაბამისობაზე.

სისწორის განსაზღვრისათვის გამოყენებული იყო ჭეშმარიტ რაოდენობასთან მიმართებაში აქტიური ნივთიერების 80%, 100% და 120%-იანი და დამხმარე ნივთიერებების ცნობილი რაოდენობის ნარევიები თითო ტაბლეტისთვის.

სისწორე (მეთოდის სისტემატიური ცდომილება) იყო 0,50% (ნდმა) და 0,14% (ნდეა) (კრიტერიუმი ≤2%).

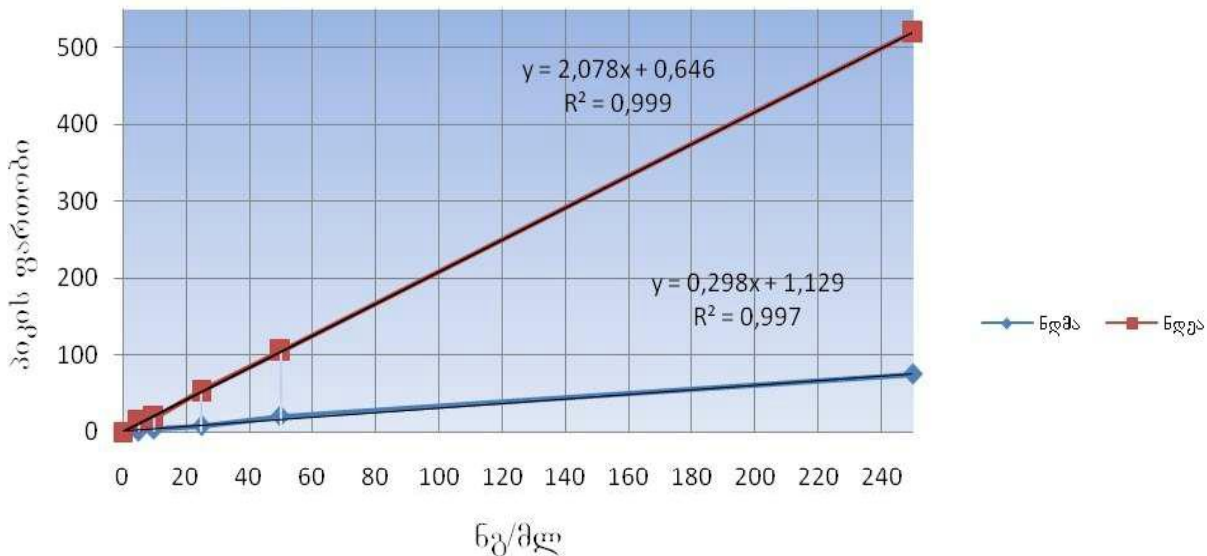
სწორხაზოვნება განისაზღვრა რეკომენდებულ ინტერვალში (80-120%), აქტიური ნივთიერების 5 კონცენტრაციისთვის.

კორელაციის კოეფიციენტი ნდმა-სთვის იყო 0,997 (ნდმა) და 0,997 (ნდეა) (N>0,995); დახრის კუთხის ტანგენსი - 0,298 (ნდმა) და 2,078 (ნდეა); აბსცისთა ლერძის გადაკვეთის წერტილი - 1,129 (ნდმა) და 0,646 (ნდეა).

მეთოდიკა ნდმა-ს და ნდეა-სთვის სწორხაზოვნაა 5/5 - 250/250 ნგ/მლ დიაპაზონში.

ამდენად, მიღებული შედეგები და გრაფიკი მიუთითებს ტაბლეტებში ნდმა-ს და ნდეა-ს რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის შერჩეული მეთოდის სწორხაზოვნებაზე.

გამოთვლილ იქნა გაზომვის ჯამური და გაფართოებული განუსაზღვრელობები: როგორც ნდმა-ს



გრაფიკი №1. ნდმა-ს და ნდეა-ს რაოდენობრივი განსაზღვრის სწორხაზოვნების გრაფიკები

ასევე ნდმა-სთვის ჯამური განუსაზღვრელობა არის 0,037, გაფართოებული განუსაზღვრელობა - 0,074.

ამრიგად:

- შემუშავებულია აღწარმოებადი, მგრძობიარე, ზუსტი და ეფექტური მაღალი წნევის სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდი ვალსარტანის ტაბლეტებში ნდმა-ს და ნდმა-ს მინარევების განსაზღვრისთვის;

- შერჩეული ქრომატოგრაფიული სისტემა უზრუნველყოფს ვალსარტანის ტაბლეტებში ნდმა-ს და ნდმა-ს მინარევების და ტაბლეტებში შემავალი სხვა კომპონენტების მკაფიო დაყოფას. მობილური ფაზის და გამხსნელის სიგნალი ნდმა-ს და ნდმა-ს შეკავების დროის ფარგლებში არის ნულთან ახლოს;

- სამუშაო დღის განმავლობაში მიღებული შედეგების სპეციფიკურობის ვარიაციის კოეფიციენტი ნდმა-სთვის არის 0,03, ნდმა-სთვის - 0,02-ს; ერთი სამუშაო კვირის განმავლობაში მიღებული შედეგების სპეციფიკურობის ვარიაციის კოეფიციენტი ნდმა-სთვის არის 0,14, ნდმა-სთვის - 0,35 რაც მიუთითებს ანალიზური მეთოდებისადმი წაყენებული კრიტერიუმების მიმართ მეთოდის სპეციფიკურობის შესაბამისობაზე ($CV \leq 2\%$);

- სიზუსტის განსაზღვრის მიღებული შედეგების მნიშვნელობები ახლოს არის ერთმანეთთან; 6 პარალელური განსაზღვრის ვარიაციის კოეფიციენტი სისტემის სიზუსტისთვის არის 0,172 (ნდმა) და 0,58 (ნდმა), მეთოდის სიზუსტისთვის - 1,20 (ნდმა) და 1,07 (ნდმა) ($N < 2\%$), რაც მიუთითებს ანალიზური მეთოდების მიმართ წაყენებული მოთხოვნებისადმი შერჩეული მეთოდის შესაბამისობაზე;

- მეთოდიკის სისწორე არის 0,50 (ნდმა) და 0,14% (ნდმა). ამდენად, სისტემური ცდომილება (მეთოდის სისწორე) ნაკლებია $< 2\%$;

- ყველა გასაზღვრაში კორელაციის კოეფიციენტი იყო 0,995-ზე მეტი და შეადგენდა ნდმა-სთვის 0,997, ნდმა-სთვის - 0,999 ($N > 0,995$); დახრის კუთხის ტანგენსი ნდმა-სთვის არის 0,298, ნდმა-სთვის 2,078; აბსცისთა ღერძის გადაკვეთის წერტილი ნდმა-სთვის არის 1,129, ნდმა-სთვის 0,646;

- მეთოდიკა ნდმა-ს და ნდმა-სთვის სწორხაზოვანია 5/5 ნგ/მლ - 250/250 ნგ/მლ დიაპაზონში;

- როგორც ნდმა-ს, ასევე ნდმა-სთვის გაზომვის ჯამური განუსაზღვრელობა არის 0,037, გაფართოებული განუსაზღვრელობა - 0,074.

“ვალსაკორი HD“-ს ტაბლეტებში ნდმა-ს და ნდმა-ს მინარევების რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის შემუშავებული მაღალი წნევის სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდის ვალიდაციის შედეგად დადგინდა შემუშავებული მეთოდის სრული შესაბამისობა დადგენილ მოთხოვნებთან (4) შემდეგი ვალიდაციური მახასიათებლების მიხედვით: სპეციფიკურობა, სიზუსტე, სისწორე და სწორხაზოვნება.

Baramidze K.¹, Chikviladze T.², Tsikarishvili K.¹, Khikhalashvili N.¹, Ioramashvili H.².

VALIDATION CHROMATOGRAPHIC QUANTITATIVE DETERMINATION OF N-NITROSODIMETHYLAMINE AND N-NITROSODIETHYLAMINE IMPURITIES IN “VALSACOR HD” TABLETS

¹“GLOBALTEST”, LLC, TESTING LABORATORY;

²TSMU, DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL AND TOXICOLOGICAL CHEMISTRY

Chromatographic (HPLC) method for determination of NDMA and NDEA impurities in “Valsacor HD” tablets.

The coefficient of variation specificity is 0,03 for NDMA and 0,02 for NDEA ($CV \leq 2\%$).

The accuracy (systematic error of an analytical method) for the NDMA is -0,172 and for NDEA -0,58% (acceptability criteria $\leq 2,0\%$);

The correlation coefficient for the NDMA is -0,997 and for NDEA -0,999% ($N > 0,995$); The method is linear from 5/5 ng/ml - 250/250 ng/ml.

Thus, the results received during validation of an HPLC method of quantitative determination of NDMA and NDEA impurities in “Valsacor HD” tablets, have shown full conformity of the developed method to requirements Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM) May 2001 on the following validation characteristics: Specificity, Accuracy.

ბაღდავაძე ა.¹, ჯოხაძე მ.¹, ბოჭაძე ა.²,
ბერაშვილი დ.¹, ბაკურიძე ა.³

ევროპული ლიკოპუსის (*Lycopus europaeus L.*) მინისხადა ნაწილების ფარმაკოგნოსტური შესწავლა

¹თსსუ, ფარმაცევტული ზოტანიკის დეპარტამენტი;
²ფარმაკოგნოსტიკის დეპარტამენტი; ³ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი

ევროპული ლიკოპუსი (*Lycopus Europaeus L.*) მიეკუთვნება ტუჩროსანთა ოჯახს. იგი მრავალწლოვანი ბალახოვანი მცენარეა 20-100 სმ სიმაღლის, ღერო სწორ-მდგომი, ფოთლები მოპირისპირედ განლაგებული, ახასიათებს ჰეტეროფილია, ზედა ფოთლები მოგრძო-ელიფსური ან ელიფსურ-ლანცეტა, კიდეზე მსხვილხერხებილა, ზოგჯერ ქვედა ფოთლის ფირფიტა ფრთისებრანა ძირში ღრმად განკვეთილი, ორივე მხარეზე, განსაკუთრებით კი ქვემოდან, ძარღვების გაყოლებაზე ჯირკვლოვანი და მოკლე წვრილი თეთრი ბენჯე-ბით მოფენილი, ყვავილები მრავალია სიმეტრიული, ოთხწევრიანი, ფოთლის უბებში შეკრებილი, გვირგვინის ფურცლები - პატარა, თეთრი ან მოყვითალო-თეთრი, ალისფერი ლაქებით, გვირგვინი ორტუჩა, შებუსხილი, ნაყოფი კაკალი. (სურ. №1).