

ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

Վիրապ Գուրգենի Կիրակոսյան

**ԼՈՒՇԵԼԻՈՒԹՅԱՆ ԹԵՍՏԸ՝ ՈՐՊԵՍ
ՆԵՐՔԻՆ ԸՆԴՈՒՆՄԱՆ ԿԱՐԾԻ
ԴԵՂԱՁԵՎԵՐԻ ՈՐԱԿԻ ՀՍԿՄԱՆ
ՑՈՒՑԱՆԻՇ**

**ՈՒՍՈՒՄՆԱՄԵԹՈԴԱԿԱՆ ՁԵՌՆԱՐԿ
«ԴԵՂԵՐԻ ՈՐԱԿԻ ՀՍԿՈՒՄ» ԱՌԱՐԿԱՅԻՑ**

**ԵՐԵՎԱՆ
ԵՊՀ ՀՐԱՏԱՐԱԿԶՈՒԹՅՈՒՆ
2021**

ՀՏԴ 615.453:615.07(07)

ԳՄԴ 52.8+30.607g7

Կ 530

*Հրատարակության է երաշխավորել ԵՊՀ
Ֆարմացիայի ինստիտուտի գիտական խորհուրդը:*

Կիրակոսյան Վիրաբ Գուրգենի

Կ 530 Լուծելիության թեստը՝ որպես ներքին ընդունման կարծր
դեղաձևերի որակի հսկման ցուցանիշ: Ուսումնամեթոդա-
կան ձեռնարկ «Դեղերի որակի հսկում» առարկայից/
Վ. Գ. Կիրակոսյան: Եր., ԵՊՀ հրատ., 2021, 60 էջ:

Ձեռնարկը նախատեսված է ԵՊՀ ֆարմացիայի ինստիտուտի «Դեղերի
որակի վերահսկում», «Ֆարմացիա» և «Դեղագործական քիմիա» մասնագի-
տացմամբ ուսանողների համար: Ձեռնարկում ներկայացված է լուծելիության
թեստի իրականացման բոլոր պայմանները՝ համաձայն դեղագրքերում (Եվրո-
պական, Բրիտանական, Ամերիկյան) ներկայացվող պահանջների: Ներկայաց-
ված են մաս լաբորատոր փորձեր, իրավիճակային խնդիրներ և ինքնաստուգ-
ման համար նախատեսված հարցեր, որոնք կօգնեն ուսանողին ամրապնդել և
ստուգել ձեռք բերած գիտելիքները:

ՀՏԴ 615.453:615.07(07)

ԳՄԴ 52.8+30.607g7

ISBN 978-5-8084-2530-1

© ԵՊՀ հրատ., 2021

© Կիրակոսյան Վ. Գ., 2021

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

1. Լուծելիության in vitro պայմանների նկարագիրը.....	5
1.1. Լուծելիության թեստի սարքավորումները.....	6
1.2. Լուծելիության միջավայրը և նրա ծավալը	8
1.3. Լուծելիության միջավայրի ջերմաստիճանը	10
1.4. Լուծելիության տևողությունը.....	10
1.5. Օգտագործվող նմուշի քանակությունը	11
1.6. Օգտագործվող ֆիլտրի տեսակը.....	11
1.7. Դեղի քանակական որոշման մեթոդը	12
1.8. Լուծելիության թեստի սարքավորումների որակավորումը....	14
1.9. Լուծելիության մեթոդի վալիդացիա	15
1.10. Լուծելիության թույլատրելի սահմանը	18
2. Փորձական մաս	21
3. Թեմային առնչվող իրավիճակային խնդիրներ	48
4. Հարցեր ինքնաստուգման համար.....	54
Գրականություն	55
Հապավումների ցանկ	58

1. Լուծելիության in vitro պայմանների նկարագիրը

Լուծելիության ցուցանիշը կարծր դեղանների որակի գնահատման հիմնական մեթոդներից մեկն է, որը բույլ է տալիս բնութագրել դեղը ինչպես տեխնոլոգիական, այնպես էլ կենսադեղագործական լուծելիության տեսանկյունից:

Հետազոտողի համար դեղի կենսադեղագործական լուծելիության որոշման ժամանակ ամենակարևոր հարցն է, թե արդյոք դեղի ակտիվ բաղադրատարրը ամբողջությամբ կլուծվի՞ ներքին ընդունման ժամանակ, թե՛ ոչ: Դեղը համարվում է լավ լուծվող, եթե այն իր առավելագույն դեղաչափով $375^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ջերմաստիճանային պայմաններում լուծվում է մինչև 250 մլ ծավալով ջրային միջավայրում, որի pH-ը 1.2-6.8 (EMA, WHO) կամ 1.0-7.5 (FDA) է: Նույն պայմաններում, բայց ավելի քան 250 մլ ջրում լուծվող դեղերը համարվում են դժվար լուծվող: Ծավալը հաշվարկված է՝ հաշվի առնելով, որ դեղը ընդունվում է քաղցած (դատարկ ստամոքսում մեկ բաժակ ջրով): Երբ սկսեցին մշակել լուծելիության որոշման եղանակները կենսադեղագործական հետազոտությունների նպատակով, շատ կարևոր դարձավ լուծելիության իրականացման պայմանների հնարավոր մույնականացումը աղետամոքսային տրակտի պայմաններին:

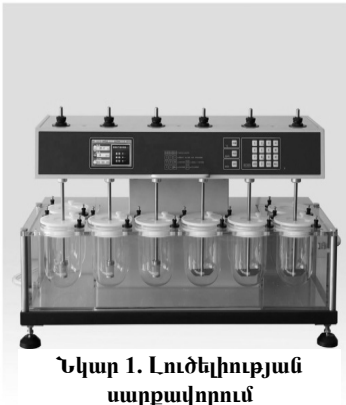
Լուծելիության թեստի մեթոդի մշակման ժամանակ անհրաժեշտ է փորձնական եղանակով ընտրել և ապացուցել հետևյալ պայմանների հուսալիությունը՝

- սարքավորման տեսակը և պտտման արագությունը,
- լուծելիության միջավայրը և նրա ծավալը,
- ջերմաստիճանը ($37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ հաստատուն ջերմաստիճանային միջակայք),
- լուծելիության տևողությունը,
- օգտագործվող նմուշի քանակը,
- օգտագործվող ֆիլտրի տեսակը,

- դեղի քանակական որոշման մեթոդը,
- թույլատրելի սահմանը (%):

1.1. Լուծելիության թեստի սարքավորումները

Լուծելիության թեստի (Նկար 1) իրականացման ինչպես ամենօրյա դեղագրքային անալիզի, այնպես էլ կենսասահմարժեքության ուսումնասիրությունների ժամանակ *in vitro* պայմաններում



Նկար 1. Լուծելիության սարքավորում

ում օգտագործում են մասնագիտական սարքեր, որոնք հնարավորություն են ընձեռում հնարավորինս ճշգրիտ մոդելավորել դեղի ակտիվ բաղադրատարրի ձերբագատումը աղեստամոքսային տրակտով դեղի անցման ընթացքում: Ներկայումս լուծելիության թեստի իրականացման համար սարքավորումների լայն ընտրություն է առաջարկում Ամերիկյան

(USP) դեղագրքի ընդհանուր հոդվածը, որտեղ ներկայացված են 7 տեսակի սարքավորումներ (զամբյուղ, թիակ, ճոճվող գլան, պտտվող գլան, հոսքային տարր, թիակ սկավառակի վրա և ճոճվող բռնիչ): Սակայն մասնավոր դեղագրքային հոդվածներում ավելի հաճախ հանդիպում են երկուսը՝

- պտտվող զամբյուղ,
- պտտվող թիակ:

Սարքավորում 1 (պտտվող զամբյուղ): 1970 թ. Ամերիկյան դեղագիրք ներառվեց այս մեթոդով իրականացված առաջին հետազոտությունը: Նկար 2-ում ցուցադրված սարքավորում 1-ը բաղկացած է մետաղական ձողից, զամբյուղից, շարժիչից և հարմարանքից: Վերջինս զամբյուղը կապում է մետաղական ձողին,



**Նկար 2. Սարքավորում 1
(պտտվող զամբյուղ)**

- պարզությունը,
- բարձր կայունությունը,
- մեթոդների ստանդարտացման հեշտությունը,
- լայնորեն տարածվածությունը և մատչելիությունը:

Սարքավորման թերությունն է՝ անոթի հեղուկի ոչ ինտենսիվ խառնումը: Օգտագործելով սարքավորում 1-ը՝ կարելի է կանխել նմուշի թափանցումը լուծելիության միջավայրի մակերես: Այս առավելության շնորհիվ տվյալ եղանակը հաճախակի կիրառելի է դեղապատիճների, չտրոհվող երկարատև ազդեցություն ունեցող դոզավորված կարծր դեղաձևերի համար:



**Նկար 3. Սարքավորում 2
(պտտող թիակ)**

իսկ շարժիչը պտտում է մետաղական ձողը լուծելիության միջավայրում: Լուծելիության համար նախատեսված անոթը պետք է ընկղմված լինի ջրային բաղնիքում, որը ապահովում է $37^{\circ} \text{C} \pm 0.5^{\circ} \text{C}$ հաստատուն ջերմաստիճանային միջակայք:

Սարքավորում 1-ի առավելություններն են՝

Սարքավորում 2 (պտտվող

թիակ): Այս մեթոդը ներառվել է Ամերիկյան դեղագիրք 1987 թ. և ներկայումս համարվում է ամենալայն տարածում ունեցող սարքավորումը: Նկար 3-ում ցուցադրված սարքավորում 2-ը բաղկացած է մետաղական ձողից, ձողին ամրացված թիակից և մետաղական ձողը պտտող շարժիչից: Սարքավորման առավելություններն են՝

- կայունությունը արտաքին միջավայրի ազդեցությունների նկատմամբ,
- ապահովում է օպտիմալ հիդրոդինամիկա ամբողջ անոթի ծավալով (հավասարաչափ շարժում),
- սարքավորումը հնարավորություն է տալիս հետևելու դեղաձևի լուծման պրոցեսին այս կամ այն լուծելիության միջավայրերում:

Սարքավորման թերությունն է՝ լուծելիության միջավայրի մակերես «լողացող դեղերի» (դեղապատիճների) բարձրացումը, ինչը բացասական ազդեցություն է ունենում միջավայրի հավասարաչափ շարժման վրա՝ բերելով դեղի լուծելիության նվազմանը:

1.2. Լուծելիության միջավայրը և նրա ծավալը

Լուծելիության միջավայրի ծավալի և բաղադրության ընտրությունը մեթոդի մշակման կարևոր փուլերից մեկն է: Այն մաքսիմալ պետք է ներդաշնակեցվի օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական միջավայրերին, ինչպես նաև ապահովի դեղի կայունությունը անալիզի իրականացման ամբողջ ընթացքում: FDA-ի տվյալների բազան, որպես թթվային միջավայր, խորհուրդ է տալիս օգտագործել 0.1, 0.01 և 0.001 Մ քլորաջրածնական թթու, ջուր, 0.01 Մ ֆոսֆորական թթվի միջավայրեր: Որպես թույլ թթվային միջավայր օգտագործում են՝ ացետատային, ցիտրատային և բուֆերային լուծույթներ, իսկ թույլ հիմնային միջավայր՝ ֆոսֆատային և բորատային լուծույթները: Դեղապատիճների լուծելիության ժամանակ, երբ դեղապատիճը դժվար է լուծվում լուծելիության միջավայրում, թույլատրվում է պեպսին և պանկրեատին ֆերմենտների ավելացումը, որոնք ֆերմենտատիվ հիդրոլիզի են ենթարկում դեղապատիճների բաղադրության մեջ մտնող ժելատինը՝ նպաստելով ավելի լավ արդյունքների ստացմանը: Սովորաբար կարծր դոզավորված դեղերը լուծում են 500 մլ կամ 900 մլ լուծելիության միջավայրերում,

սակայն կան բացառություններ, երբ օգտագործում են 1-2 լ լուծելիության միջավայրեր: Գրական տվյալներից հայտնի է, որ սննդի ընդունումը մեծացնում է ստամոքսահյութի ծավալը մինչև 1.5 լ: Դա է պատճառը, որ վերցված լուծելիության միջավայրի ծավալը կարող է հասնել մինչև 1.5 լ, հազվադեպ դեպքերում՝ 2 լ: Ցածր դեղաչափ պարունակող դեղահատերի դեպքում հնարավոր է լուծելիության միջավայրի ծավալը նվազեցնել մինչև 250 մլ՝ մեծացնելով դեղի քանակական որոշման զգայունությունը:

Այսպիսով, լուծելիության օպտիմալ միջավայրը կարող է գնահատվել՝ ելնելով տվյալ սուբստանցիայի կենսադեղագործական լուծելիությունից, իսկ միջավայրի բաղադրությունը ընտրվում է յուրաքանչյուր դեղի համար առանձին՝ հաշվի առնելով դեղի բնույթը և օրգանիզմի տարբեր ֆիզիոլոգիական միջավայրերում նրանց իոնացման աստիճանը:

Լուծելիության մեթոդի մշակման ժամանակ կարևոր խնդիր է միջավայրի ընտրությունը, որը մոդիֆիկացված (արագ և հետաձգված ձերբազատմամբ) դեղաձևերի համար կարող է լինել տարբեր:

Մոդիֆիկացված ձերբազատմամբ դեղաչևերը քաղանքապատ են, պատրաստված հատուկ տեխնոլոգիայով և օժանդակ նյութերով, որոնք թույլ են տալիս կարգավորել ակտիվ բաղադրատարրի ձերբազատման արագությունը, ժամանակը և վայրը: Մոդիֆիկացված դեղաձևերի ձերբազատումը կարող է լինել արագ, եթե դեղաձևը պատրաստվել է հատուկ տեխնոլոգիայով և այնպիսի օժանդակ նյութերով, որոնք թույլ են տալիս ապահովել ակտիվ բաղադրատարրի արագ ձերբազատումը:

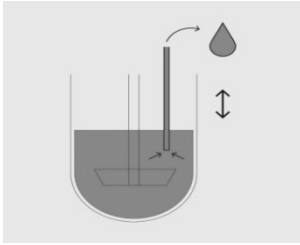
Հեղաչգված ձերբազատմամբ դեղաչևերում դեղաձևից ակտիվ բաղադրատարրի ձերբազատումը հետաձգված է որոշ ժամանակով՝ դեղաչափի ընդունումից հետո:

1.3. Լուծելիության միջավայրի ջերմաստիճանը

Դեղագրքերում և արտադրողի չափորոշիչ տեխնիկական փաստաթղթերում ներքին ընդունման (per os) կարծր դեղաձևերի «Լուծելիության թեստ» որակի հսկման ցուցանիշի ներկայացված պայմաններում լուծելիության միջավայրի ջերմաստիճանը մշտապես նշվում է $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$:

1.4. Լուծելիության տևողությունը

Նմուշառման ժամանակը կախված է հետազոտության նպատակից և դեղաձևի տեսակից: Օրինակ՝ արագ ձերքագատմամբ դեղաձևերի համար իրականացվում է մեկ նմուշառում 30-60 րոպե միջակայքում: Հետաձգված դեղաձևերի համար իրականացվում է երկու նմուշառում (մեկական նմուշառում թթվային և հիմնային փուլերի համար), իսկ մոդիֆիկացված ձերքագատմամբ դեղաձևերի համար՝ ոչ պակաս քան երեք նմուշառում: Արագ ձերքագատմամբ դեղաձևերին բնորոշ նմուշառումը կատարվում է համապատասխանաբար 10, 15, 30, 45 րոպե անց: Թթվային միջավայքում հետաձգված ձերքագատմամբ դեղաձևերի նմուշառումը 2 ժամ տևողությամբ լուծելիության ընթացքում իրականացվում է երեք անգամից ոչ պակաս, օրինակ՝ 30, 60, 90, 120 ր: Մոդիֆիկացված ձերքագատմամբ դեղաձևերի նմուշառումը պետք է լինի երեք անգամից ոչ պակաս, որոնցից առաջինը լուծելիության սկզբում պետք է ապահովի 0-20 % լուծելիության արդյունք, մեջտեղում՝ 30-60 % և վերջում՝ ոչ պակաս 85 % (Ամերիկյան դեղագիրք): Նմուշառման ժամանակը պետք է ընտրվի այնպես, որ այն իր մեջ ներառի ակնկալվող ձերքագատման տևողության ամբողջ ընթացքը, օրինակ՝ 12 ժ ձերքագատմամբ դեղաձևերի համար այն պետք է լինի 1, 2, 4, 6, 8 և 12 ժամ:



Նկար 4. Նմուշառում

Նկար 4-ում ցուցադրված է լուծելիության միջավայրից նմուշառման կարգը: Նմուշառումը կատարվում է անոթի լուծելիության միջավայրի այն հատվածից, որն ընկած է զամբյուղի կամ թիակի շարժական հատվածի և լուծելիության միջավայրի մակերեսի միջնամասում՝ անոթի պատից ոչ պակաս քան 1 սմ հեռավորության վրա:

1.5. Օգտագործվող նմուշի քանակությունը

Դեղագրքերում և արտադրողի չափորոշիչ տեխնիկական վիսստաթոքերում լուծելիության թեստի նկարագրման ժամանակ օգտագործվող նմուշի քանակությունը հիմնականում նշվում է մեկ դեղահատ (դեղապատիճ) կամ այլ կարծր դեղաձև, սակայն հանդիպում են նաև այնպիսի մեթոդներ, որտեղ քանակական եղանակի զգայունությունը մեծացնելու համար օգտագործում են մեկից ավել դեղահատեր (դեղապատիճներ) կամ այլ կարծր դեղաձևեր:

1.6. Օգտագործվող ֆիլտրի տեսակը

Ճշգրիտ արդյունքներ ստանալու համար ֆիլտրի տեսակի ընտրությունը և այդ ֆիլտրի կլանման պարամետրի մասին գնահատականը համարվում է լուծելիության հիմնական վալիդացիոն պարամետրերից մեկը: Այդ պարամետրի որոշման համար ստանդարտ լուծույթը և նմուշը ֆիլտրում են երեք անգամ, իսկ լուծույթի մնացած մասը՝ ցենտրիֆուգում: Որոշում են ֆիլտրած և ցենտրիֆուգած լուծույթներում ակտիվ նյութի քանակական պարունակությունը: Ստացված արդյունքները համեմատում են միմյանց հետ և ընտրում այն ֆիլտրի տեսակը, որով ապահովվել է 100 %-ին ամեն-

նամոտ արդյունքը: Դեղագրքերում և չափորոշիչ տեխնիկական փաստաթղթերում ներկայացված են ֆիլտրի տեսակները, որով պետք է ֆիլտրել ստանդարտի և մմուշի լուծույթները:

1.7. Դեղի քանակական որոշման մեթոդը

Լուծելիության միջավայր անցած դեղի քանակությունը որոշվում է դեղագրքերում և արտադրողի չափորոշիչ տեխնիկական փաստաթղթերում ներկայացված վալիդացված մեթոդներով:

Լուծելիության մմուշներում դեղի ակտիվ բաղադրատարրի լուծելիության որոշման (%) եղանակների թվին են պատկանում բարձր արդյունավետության հեղուկային քրոմատոգրաման և ուլտրամանուշակագույն սպեկտրալուսաչափական մեթոդները, հազվադեպ հանդիպում են նաև տիտրման եղանակներ:

Քանակական անալիզի ամենակիրառելի տարբերակներն են մակերեսների (ԲԱՀԶ) և օպտիկական խտության արժեքների (ՈՒՄ) հարաբերման եղանակները:

Ստանդարտի և մմուշի մակերեսների հարաբերությունը ուղիղ համեմատական է նրանց կոնցենտրացիաներին՝

$$\frac{Area_{st}}{Area_x} = \frac{C_{st}}{C_x} \quad (1)$$

Փորձարկվող նյութի կոնցենտրացիան որոշվում է համաձայն քանաձև (1)-ի՝

$$C_x = \frac{Area_x \cdot C_{st}}{Area_{st}} \quad (2)$$

Լուծելիության միջավայր անցած դեղի քանակությունը որոշվում է՝ հաշվի առնելով ստանդարտի և լուծելիության մմուշների

լարվածակետերի մակերեսները, կոնցենտրացիաները, ստանդարտի մաքրության և խոնավության աստիճանը, եթե վերջիններին մասին առկա է ստանդարտի հավաստագրում:

ԲԱՀՔ փորձաքննություն իրականացման ժամանակ բանաձևում տեղադրում են ստանդարտի և նմուշի լարվածակետերի մակերեսները ($Area$), իսկ ՈՒՄ-սպեկտրալուսաչափական անալիզի ժամանակ՝ օպտիկական խտության արժեքները:

$$C_{diss.n} = \frac{Area_{diss.n} \cdot C_{st} \cdot V_{diss.n} \cdot P \cdot (100 - W)}{Area_{st} \cdot C_{nominal} \cdot 100 \cdot 100} \cdot 100 \% \quad (3)$$

Որտեղ՝

$Area_{diss.n}$ և $Area_{st}$ - համապատասխանաբար նմուշի և ստանդարտի լարվածակետերի մակերեսներն են՝ ստացված ԲԱՀՔ եղանակով,

C_{st} - ստանդարտի կոնցենտրացիան,

$C_{nominal}$ -պիտակի վրա նշված դեղի ակտիվ բաղադրատարրի պարունակությունը (մգ),

$V_{diss.n}$ -դեղագրքերում և արտադրողի չափորոշիչ տեխնիկական փաստաթղթերում նշված լուծելիության միջավայրի ծավալը,

P - ստանդարտի մաքրության աստիճանը,

W -ստանդարտի խոնավության աստիճանը,

100% -լուծելիության միջավայր անցած ակտիվ բաղադրատարրի քանակությունը՝ արտահայտված տոկոսներով:

$$C_{diss.n} = \frac{D_{diss.n} \cdot C_{st} \cdot V_{diss.n} \cdot P \cdot (100 - W)}{D_{st} \cdot C_{nominal} \cdot 100 \cdot 100} \cdot 100 \% \quad (4)$$

Որտեղ՝

$D_{diss.n}$ և D_{st} - համապատասխանաբար նմուշի և ստանդարտի օպտիկական խտության արժեքները՝ ստացված ՈՒՄ-սպեկտրալուսաչափական եղանակով,

C_{sr} - ստանդարտի կոնցենտրացիան,

$C_{nominal}$ -պիտակի վրա նշված դեղի ակտիվ բաղադրատարրի պարունակությունը (մգ),

$V_{diss.n}$ -դեղագրքերում և արտադրողի չափորոշիչ տեխնիկական փաստաթղթերում նշված լուծելիության միջավայրի ծավալը,

P - ստանդարտի մաքրության աստիճանը,

W -ստանդարտի խոնավության աստիճանը,

100% -լուծելիության միջավայր անցած ակտիվ բաղադրատարրի քանակությունը՝ արտահայտված տոկոսներով:

1.8. Լուծելիության թեստի սարքավորումների որակավորումը

Որակավորումը ստուգման գործընթաց է, որը հաստատում է սարքավորումների ճիշտ աշխատանքը և ստացվող արդյունքների հավաստիությունը: Այն համարվում է վալիդացիայի անբաժանելի մասը և կազմված է հետևյալ փուլերից՝

- նախագծի որակավորում (DQ),
- տեղադրման որակավորում (IQ),
- օպերացիոն որակավորում (OQ),
- շահագործման որակավորում (PQ):

Տեղադրման և օպերացիոն որակավորումները միավորվում են մի հասկացության մեջ, որը կոչվում է մեխանիկական որակավորում (MQ): Այն անհրաժեշտ է լուծելիության սարքավորումների ֆիզիկական պարամետրերի ստուգման համար: Մեխանիկական ստուգիչ պարամետրերի թվին են պատկանում սարքի հորիզոնականության, անոթների ուղղահայացության և կենտրոնացման, թիակի և զամբյուղի խորության թափանցման, ձողի պտտման արագության, թիակի և զամբյուղի հարվածների, ինչպես նաև անոթներում ջերմաստիճանի որոշման պարամետրերը: Մեխանիկական որակավորումը կարգավորվում է դեղագրքային հոդվածներով՝ USP, JP, BP, Ph. Eur.:

Ակնհայտ է, որ մեխանիկական որակավորման ընթացքում հաստատվում է անհամապատասխանություններ՝ կապված սարքավորման հետ, և հաշվի չի առնվում մի շարք արտաքին գործոնների ազդեցություններ, օրինակ՝ տատանումները, որոնք կարող են բացասաբար ազդել ակնկալվող արդյունքների վրա: Լուծելիության համապարփակ գնահատման համար ներդրվել է քիմիական որակավորումը, որը իրականացվում է ստանդարտ դեղահատերի օգտագործմամբ (Պրեդնիգոլոն և Սալիցիլաթթու): Այդ դեղահատերն անվանում են «ստուգաչափող դեղահատեր»: 2009 թ. Ամերիկյան դեղագրքի պահանջով այդ դեղահատերի օգտագործումը չեղյալ հայտարարվեց, որը փոխարինվեց Ամերիկյան դեղագրքի պաշտոնական կայքում ներկայացված աղյուսակով (USP Toolkit 2.0), որը նախատեսված է քիմիական որակավորման արդյունքների մշակման համար:

Ներկայումս առաջարկվում է պարբերաբար (առնվազն 6 ամիսը մեկ անգամ) անցկացնել մեխանիկական և քիմիական որակավորման աշխատանքներ:

Այսպիսով, որակավորման են ենթարկվում ոչ միայն լուծելիության քեստի սարքավորումները, այլ նաև այն բոլոր եղանակները, որոնց օգնությամբ իրականացվում է լուծելիության մոնիշնգը՝ ակտիվ նյութի քանակական որոշումը (ԲԱՀՔ, ՈՒՄ-սպեկտրալուսաչափություն և այլն):

1.9. Լուծելիության մեթոդի վալիդացիա

Լուծելիության մեթոդի վալիդացիայի ժամանակ կարևոր է վերլուծական տիրույթի ճիշտ ընտրությունը, որտեղ պետք է ընդգրկվեն վալիդացիոն հիմնական բնութագրիչները: Վերլուծական տիրույթը ընտրում են այնպես, որ այն ոչ պակաս, քան 20 %-ով համընկնի հետազոտման արդյունքների ստորին և վերին սահմաններին: Այսպիսով, արագ ձերբազատմամբ դեղաձևերի հա-

մար վերլուծական տիրույթը կազմում է 55-135 % (ստորին սահմանը սահմանվում է որպես միմիմալ ձերբազատման թույլատրելի սահման՝ համաձայն ՊՖ լուծելիության ընդհանուր դեղագրքային հոդվածի՝ 75 %, իսկ վերին սահմանը՝ դեղաչափի համասեռության վերին թույլատրելի սահմանը՝ 115 %):

Վալիդացիայի ժամանակ փորձագետը պետք է հասկանա, որ տվյալ թեստը իրենից ներկայացնում է երկփուլանի գործընթաց՝ կազմված թեստի իրականացումից և լուծելիության միջավայր անցած ակտիվ բաղադրատարրի քանակական որոշումից: Ակնհայտ է, որ այս երկու փուլերն էլ ենթարկվում են վալիդացիայի:

Լուծելիության մեթոդի վալիդացիան բնութագրվում է՝

- ճշտություն,
- ճշգրտություն,
- սպեցիֆիկություն կամ ընտրողականություն,
- կալիբրման կորի գծային կախվածություն,
- կայունություն ցուցանիշներով:

Անալիտիկ մեթոդի ճշգրտությունը բնութագրում է տվյալ մեթոդով փորձարկման արդյունքի և իրական արժեքի մոտիկությունը: Քանակական վերլուծման ժամանակ այս պարամետրը կարելի է սահմանել տվյալ դեղի և դրա հայտնի մաքրությամբ ստանդարտի նկատմամբ նույն անալիտիկ մեթոդներով ստացված արդյունքների համեմատությամբ: Մեթոդի ճշտությունը գնահատվում է 3 տարբեր կոնցենտրացիաների նկատմամբ 9-ից ոչ պակաս փորձարկումների արդյունքների հիման վրա:

Անալիտիկ մեթոդի ճշգրտությունը բնութագրում է նույն մեթոդով բազմաթիվ փորձարկումների արդյունքների համընկման աստիճանը: Այն արտահայտվում է ստանդարտի շեղման մեծությամբ, վարիացիայի գործակցով և արդյունքների վստահելի ինտերվալով: Սահմանվում է 9-ից ոչ պակաս նմուշների քանակական վերլուծման արդյունքներով, որոնցից ստացված վիճակա-

գրական տվյալները հնարավորություն կտան հաշվարկելու այդ պարամետրերը: Վերարտադրելիությունը սահմանվում է մեթոդի մշակման ընթացքում և բնութագրում է մեթոդի հուսալիությունը՝ ընտրված պարամետրերի սահմաններում: Օրինակ՝ քրոմատոգրաֆիական եղանակների վերարտադրելիությունը պետք է երաշխավորված լինի քրոմատոգրաֆիական համակարգի պիտանիության պարամետրերով:

Անալիտիկ մեթոդի միջլաբորատոր ճշգրտությունը ցույց է տալիս փորձարկման արդյունքների վերարտադրելիության աստիճանը տարբեր լաբորատորիաներում՝ իրականացված այլ տիպի սարքերի վրա, այլ փորձագետի կողմից, տարբեր ժամանակներում և այլն:

Անալիտիկ մեթոդի սպեցիֆիկությունը կամ ընտրողականությունը որոշվում է խառնուրդների, քայքայման արգասիքների և օժանդակ նյութերի ներկայությամբ տվյալ անալիտիկ մեթոդի միջոցով դեղի ճշմարտացի որոշման ունակությամբ: Սպեցիֆիկությունը գնահատվում է մոլշում կամ դեղաձևում դեղանյութի և խառնուրդների բացահայտման, քանակական որոշման եղանակների վալիդացման ժամանակ: Յուրաքանչյուր նշված փորձարկումների ժամանակ կիրառվող եղանակների սպեցիֆիկությունը ապացուցված է ստանդարտ մոլշների կիրառմամբ: Սպեցիֆիկությունը լրացուցիչ կարող է հաստատվել համապատասխան քանակներով դեղանյութի կամ խառնուրդների ու օժանդակ նյութերի հավելման եղանակով, երբ դրանց համապատասխան քանակների ավելացումը չի փոխում վերլուծման արդյունքները:

Կալիբրման կորի գծային կախվածությունը սահմանում են մոլշում մեթոդի կիրառման սահմաններում վերլուծվող նյութի փոփոխական կոնցենտրացիաների և փորձարկման արդյունքների համապատասխանության հիման վրա: Արդյունքների գծայնությունը կարելի է ներկայացնել գրաֆիկորեն (փորձարկումները 5-ից ոչ պակաս):

Կայունություն: Բազմաթիվ անալիտիկ մեթոդների ամբողջական մասը համակարգի պիտանիության գնահատումն է, որը ցույց է տալիս առաջադրված պայմաններում անալիտիկ մեթոդի հուսալիությունը: Համակարգի պիտանիության ցուցանիշները ապահովում են մեթոդի վալիդացիան, երբ վերլուծման պրոցեսում տեղի ունենան ներլաբորատոր որոշ փոփոխություններ: ԲԱՀՔ մեթոդի կիրառման ժամանակ ամենից շատ փոփոխության է ենթարկվում անալիտիկ լուծույթների կայունությունը, շարժում ֆազի pH-ը, բաղադրությունը, աշտարակների խմբաքանակները, ջերմաստիճանը, շարժում ֆազի հոսքի արագությունը: Լուծելիության մեթոդի վալիդացման ժամանակ կայունության ցուցանիշը գնահատելիս հիմնականում փոփոխության են ենթարկվում լուծելիության միջավայրի ծավալը, pH-ը, լուծելիության սարքավորման պտտման արագությունը և այլն: Վերոնշյալ ցուցանիշներից ստացված թույլատրելի սահմաններում գտնվող արդյունքները կերաշխավորեն լուծելիության մեթոդի վալիդացված լինելը:

1.10. Լուծելիության թույլատրելի սահմանը

Համաձայն կիրառվող բոլոր դեղագրքերի՝ յուրաքանչյուր դեղի լուծելիության թույլատրելի սահմանը արտահայտում են Q-ի միջոցով: Վերջինս երաշխավորում է, որ հիվանդը ստանում է դեղի մույն դեղաչափը՝ անկախ ձեռք բերած դեղերի խմբաքանակից: Q-ի մինիմալ թույլատրելի արժեքը ըստ Ռուսական Պետական դեղագրքի ընդհանուր դեղագրքային հոդվածի 70 %-ն է, իսկ համաձայն մույն դեղագրքի 14-րդ հրատարակչության ընդհանուր դեղագրքային հոդվածի՝ 75 %-ը: Ամերիկյան դեղագրքում՝ լուծելիության մասնավոր դեղագրքային հոդվածներում, լուծելիության թույլատրելի սահմանը (Q) 80-85 %-ն է: Համաձայն Եվրոմիության փաստաթղթերի՝ Q-ի մեծությունը հաստատվում է 75-80 %՝ հաշվի առնելով դեղաչափի համասեռության շեղումները: Անհա-

մապատասխան արդյունքներ ստանալիս անհրաժեշտ է լինում կրկնել լուծելիության S1 և S2 փուլերը: Արագ, հետաձգված և մո-
դիֆիկացված ձերբագատմամբ դեղաձևերի դեղագրքային թույ-
լատրելի սահմանները նշված են աղյուսակ 1-3-ում:

Աղյուսակ 1

Արագ ձերբագատմամբ դեղահատեր

Փուլ	Նմուշների քանակը (n)	Թույլատրելի սահմաններ
S1	6	Ոչ մի միավորը չպետք է պակաս լինի ($Q+5\%$)-ից:
S2	6	12 միավորի միջինը պետք է լինի $\geq Q$, և ոչ մի միավորը չպետք է պակաս լինի ($Q-15\%$)-ից:
S 3	12	24 միավորի միջինը պետք է լինի $\geq Q$, ոչ ավել քան 2 միավորը, կարող են պակաս լինել ($Q-15\%$)-ից, և ոչ մի միավորը չպետք է պակաս լինի ($Q-25\%$)-ից:

Աղյուսակ 2

Հեղաշփոխված ձերբագատմամբ դեղահատեր: Թրվային փուլ

Փուլ	Նմուշների քանակը (n)	Թույլատրելի սահմաններ
A1	6	Ոչ մի միավորը չպետք է գերազանցի 10%-ը:
A2	6	12 միավորի միջինը պետք է լինի $\leq 10\%$, և ոչ մի միավորը չպետք է ավել լինի 25%-ից:
A3	12	24 միավորի միջինը պետք է լինի $\leq 10\%$, և ոչ մի միավորը չպետք է ավել լինի 25%-ից:

Բուֆերային փուլ: Պահանջները նույնն են, ինչ արագ ձեր-
բագատմամբ դեղահատերի դեպքում:

Աղյուսակ 3

Մոդիֆիկացված ձերբագատմամբ դեղահատեր

Փուլ	Նմուշների քանակը (n)	Թույլատրելի սահմաններ
L1	6	Ոչ մի միավորը չպետք է դուրս լինի յուրաքանչյուր փուլի սահմանված միջակայքից, իսկ վերջնական փուլում ոչ մի միավորը չպետք է պակաս լինի սահմանված քանակից:

L2	6	12 միավորի միջինը պետք է լինի յուրաքանչյուր փուլի համար սահմանված միջակայքում, իսկ վերջնական փուլում չպետք է պակաս լինի սահմանված քանակից: Ոչ մի միավորը չպետք է 10%-ից ավել դուրս լինի սահմանված միջակայքից, իսկ վերջնական փուլում ոչ մի միավորը չպետք է 10%-ից պակաս լինի սահմանված քանակից:
L3	12	24 միավորի միջինը պետք է լինի յուրաքանչյուր փուլի համար սահմանված միջակայքում, իսկ վերջնական փուլում չպետք է պակաս լինի սահմանված քանակից: Ոչ ավել, քան 2 միավորը կարող են 10%-ից ավել դուրս լինել սահմանված միջակայքից, իսկ վերջնական փուլում՝ ոչ ավել, քան 2 միավորը կարող են պակաս լինել սահմանված քանակից: Ոչ մի միավորը չպետք է 20%-ից ավել դուրս լինի սահմանված միջակայքից, իսկ վերջնական փուլում ոչ մի միավորը չպետք է 20%-ից պակաս լինի սահմանված քանակից:

2. Փորձնական մաս

Փորձ № 1



Ներկվող 5 մգ դեղահատերի լուծելիության մոլուցների փորձաքննությունը բարձր արդյունավետության հեղուկային քրոմատոգրաման եղանակով

Աղյուսակ 4

Փորձի իրականացման համար անհրաժեշտ ռեսուրսներ

Սարքեր	Ռեագենտներ, լուծիչներ, ստանդարտներ	Հափիչ ապակեղեն (մլ)	Ֆիլտր
		Կոլբա, պիպետ, գլան, բյուրետ	Անվանում/տեսակ, մասնիկների չափ
LC-20-MS (ԲԱՀՔ)	Կալիումի երկ-հիդրոֆոսֆատ	10 մլ կոլբա	0.45 մկմ PTFE (մեմբրանային ֆիլտր)
XS-105 (կշեռք)	Ջուր	50 մլ կոլբա	-
HANNA pH 213 (pH մետր)	Քլորաջրածնական թթու	100 մլ կոլբա	-
-	Ացետոնիտրիլ	5 մլ պիպետ	-
-	Ֆոսֆորական թթու	10 մլ պիպետ	-
-	Ներկվող հիդրոքլորիդի ստանդարտ	1000 մլ գլան	-
-	-	ԲԱՀՔ սրվակներ	-

Լուծելիության իրականացման պայմանները: Սարքավորման տեսակը՝ թիակ, պատման արագությունը՝ 50 պտ./րոպե, լուծելիության միջավայրը և նրա ծավալը՝ 0.1 Մ քլորաջրածնական թթու 900 մլ, միջավայրի ջերմաստիճանը՝ $37 \pm 0.5^{\circ} \text{C}$ հաստատուն ջերմաստիճանային միջակայք, լուծելիության տևողությունը՝ 30 րոպե, օգտագործվող մոլուչի քանակը՝ 1 դեղահատ, օգտագործվող ֆիլտրի տեսակը՝ 0.45 մկմ մեմբրանային ֆիլտր, դեղի քանակական որոշման մեթոդը՝ ԲԱՀՔ, թույլատրելի սահմանը՝ ոչ պա-

կա (Q) 75%-ից: Փորձի իրականացման համար անհրաժեշտ ռեսուրսները և ներփնդող հիդրոքլորիդի լուծելիության որոշման քրոմատոգրման պայմանները ներկայացված են համապատասխանաբար աղյուսակներ 4-ում և 5-ում:

0.1 Մ քլորաջրածնական թթվի պատրաստումը: 8.3 մլ խիտ քլորաջրածնական թթուն (37 % կամ 12 Մ) տեղափոխում են 1000 մլ քիմիական բաժակի մեջ և նիշի բերում մինչև 1լ:

Աղյուսակ 5

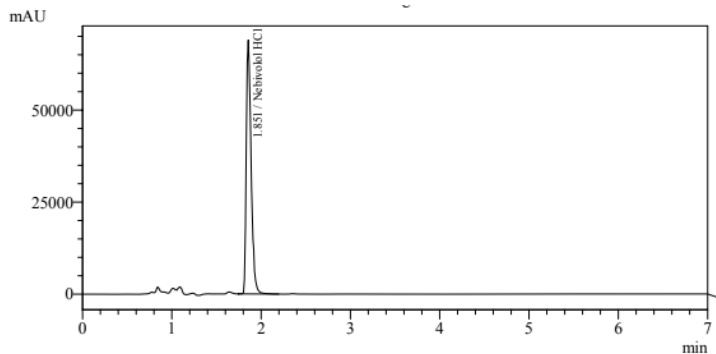
Ներփնդող հիդրոքլորիդի լուծելիության որոշման քրոմատոգրման պայմանները

Քրոմատոգրման աշտարակ	Nautilus-E C18, 3ս, 250 x 4,6 Nagel (Գերմանիա)
Ներարկման տևողություն	7 րոպե
Հոսքի արագություն	1 մլ/ր
Ներարկման ծավալ	50 մկլ
Աշտարակի ջերմաստիճան	30 °C
Պոմպի աշխատանքային ռեժիմ	Իզոկրատիկ
Շարժում ֆազ	1.367 գ կալիումի երկհիդրոֆոսֆատը լուծում են 1 Լ ջրում, pH-ը ֆոսֆորական թթվով դարձնում 3: Ֆոսֆատային բուֆեր: Ացետոնիտրիլ = 55:45 (ծ/ծ):

Սպանդարտ լուծույթի պատրաստումը: 10 մգ ստանդարտ ներփնդող հիդրոքլորիդի կշռանքը տեղափոխում են 50 մլ տարողությամբ չափիչ կոլբայի մեջ, լուծում 0.1 Մ քլորաջրածնական թթվում և բերում նիշի նույն լուծույթով: Այդ լուծույթից վերցնում են 4 մլ, տեղափոխում 100 մլ տարողությամբ չափիչ կոլբայի մեջ, բերում նիշի 0.1 Մ քլորաջրածնական թթվով: Խառնում, ֆիլտրում PTFE 0.45 մկմ մեմբրանային ֆիլտրով, տեղադրում ԲԱՀՔ սարքի ավտոմատ ներարկման համակարգի մեջ:

Նմուշապատրաստում: Լուծելիության իրականացման համար վերցնում են 6 դեղահատ և յուրաքանչյուր լուծելիության ա-

նորում տեղափոխում մեկը, 30 րոպե հետո իրականացնում նմուշառում 10 մլ քանակությամբ, ֆիլտրում PTFE 0.45 մկմ մեմբրանային ֆիլտրով, տեղադրում ԲԱՀԶ սարքի ավտոմատ ներարկման համակարգի մեջ: Ներարկում են 50 մկլ ստանդարտի և 6 լուծելիության նմուշի լուծույթները, որոնց քրոմատոգրամները ներկայացված են Նկար 5-11-ում:



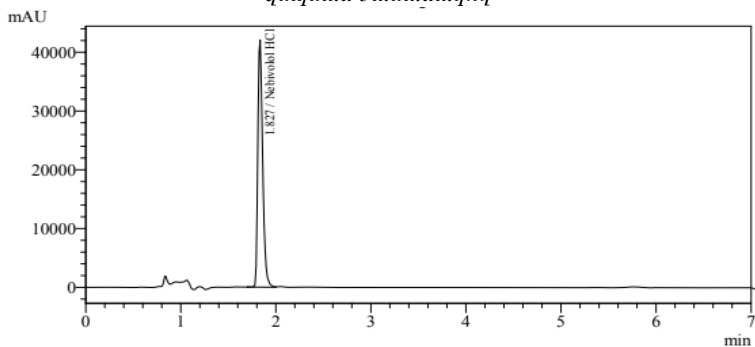
1 PDA Multi 1 / 280nm 4nm

PeakTable

PDA Ch1 280nm 4nm

Peak#	Name	Ret. Time	Area
1	Nebivolol HCl	1.851	261045

Նկար 5. Ներփոխվող հիդրոքլորիդի ստանդարտ լուծույթի լարվածակերը 1.851 զապման ժամանակով



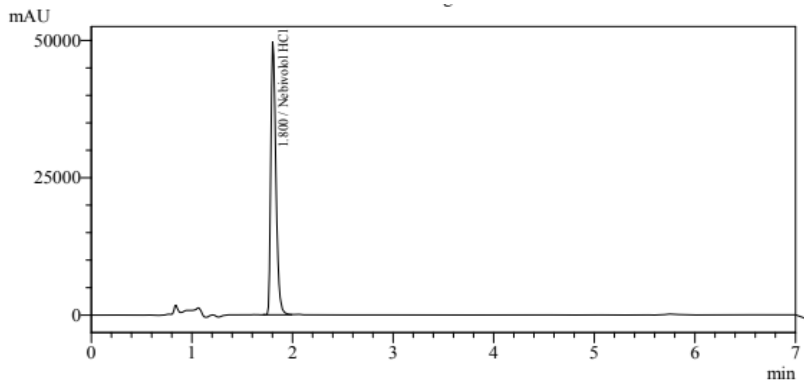
1 PDA Multi 1 / 280nm 4nm

PeakTable

PDA Ch1 280nm 4nm

Peak#	Name	Ret. Time	Area
1	Nebivolol HCl	1.827	149251

Նկար 6. Լուծելիության 1 նմուշ: Լուծելիության միջավայր անցած ներփոխվող հիդրոքլորիդի լարվածակերը 1.827 զապման ժամանակով

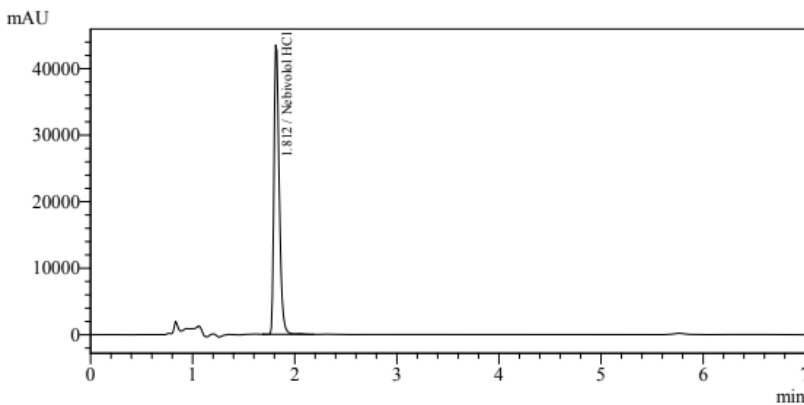


PeakTable

PDA Ch1 280nm 4nm

Peak#	Name	Ret. Time	Area
1	Nebivolol HCl	1.800	175629

Նկար 7. Լուծելիության 2 նմուշ: Լուծելիության միջավայր անցած նեբիվոլոլ հիդրոքլորիդի լարվածակերը 1.800 զապման ժամանակով

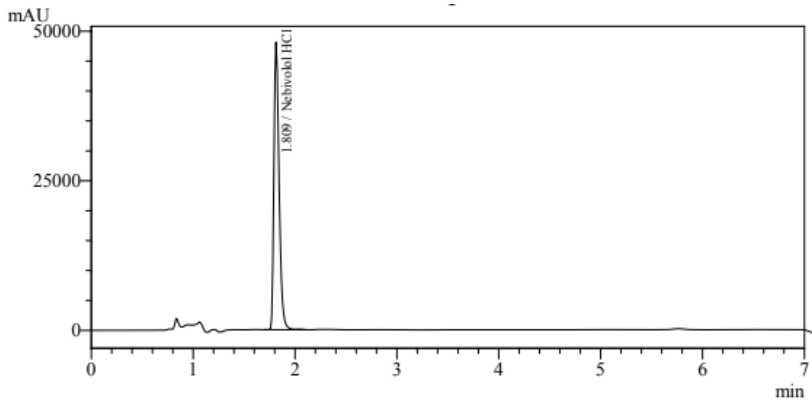


PeakTable

PDA Ch1 280nm 4nm

Peak#	Name	Ret. Time	Area
1	Nebivolol HCl	1.812	155568

Նկար 8. Լուծելիության 3 նմուշ: Լուծելիության միջավայր անցած նեբիվոլոլ հիդրոքլորիդի լարվածակերը 1.812 զապման ժամանակով



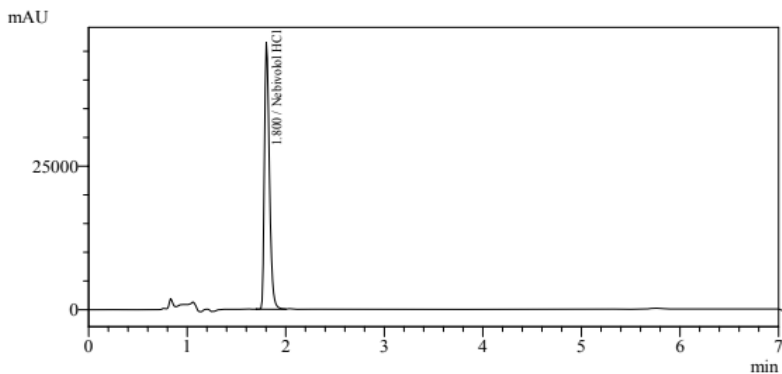
1 PDA Multi 1 / 280nm 4nm

PeakTable

PDA Ch1 280nm 4nm

Peak#	Name	Ret. Time	Area
1	Nebivolol HCl	1.809	169428

Նկար 9. Լուծելիության 4 նմուշ: Լուծելիության միջավայր անցած նեբիվոլոլ հիդրոքլորիդի լարվածակերը 1.809 զապման ժամանակով



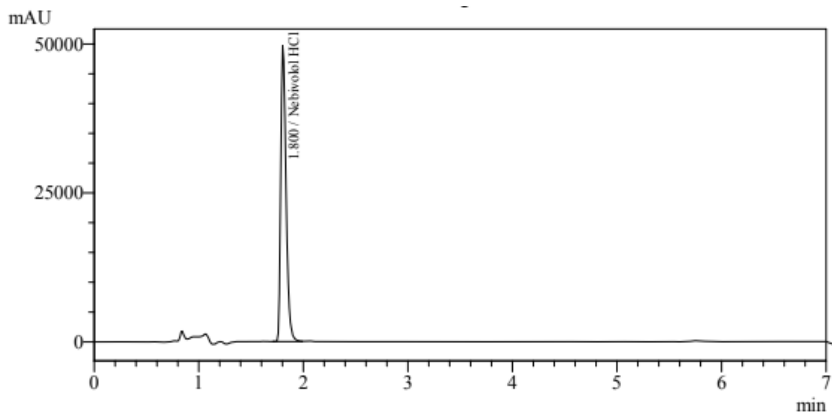
1 PDA Multi 1 / 280nm 4nm

PeakTable

PDA Ch1 280nm 4nm

Peak#	Name	Ret. Time	Area
1	Nebivolol HCl	1.800	163501

Նկար 10. Լուծելիության 5 նմուշ: Լուծելիության միջավայր անցած նեբիվոլոլ հիդրոքլորիդի լարվածակերը 1.800 զապման ժամանակով



1 PDA Multi 1 / 280nm 4nm

PeakTable

PDA Ch1 280nm 4nm

Peak#	Name	Ret. Time	Area
1	Nebivolol HCl	1.800	175629

Նկար 11. Լուծելիության 6 նմուշ: Լուծելիության միջավայր անցած նեբիվոլոլ հիդրոքլորիդի լարվածակերը 1.800 զապման ժամանակով

Լուծելիության միջավայր անցած նեբիվոլոլի քանակությունը հաշվում են դեղի քանակական որոշման մեթոդում ներկայացված **(3)** բանաձևով:

Փորձ № 2



**Օմեպրագոլ 20 մգ դեղապատիճների լուծելիության
նմուշների փորձաքննությունը բարձր արդյունավե-
տության հեղուկային քրոմատոգրաման եղանակով**

Աղյուսակ 6

Փորձի իրականացման համար անհրաժեշտ ռեսուրսներ

Սարքեր	Ռեագենտներ, լուծիչներ, ստանդարտ- ներ	Չափիչ ապակեղեն (մլ)	Ֆիլտր
		Կոլբա, պիպետ, զլան, բյուրետ	Անվանում/տեսակ, մասնիկների չափ
LC-20-MS (ԲԱՀՔ)	Կալիումի երկ- հիդրոֆոսֆատ	25 մլ կոլբա	0.45 մկմ PTFE (մեմբրանային ֆիլտր)
XS-105 (կշեռք)	Նատրիումի հիդրօքսիդ	50 մլ կոլբա	-
HANNA pH 213 (pH մետր)	Նատրիումի ֆոսֆատ	100 մլ կոլբա	-
-	Ջուր	1 մլ պիպետ	-
-	Ֆոսֆորական քթու	5 մլ պիպետ	-
-	Օմեպրագոլի ստանդարտ	250 և 1000 մլ զլան	-
-	Երկնատրիու- մի հիդրոֆոս- ֆատ	ԲԱՀՔ սրվակներ	-
-	Ացետոնիտրիլ	-	-

Մոդիֆիկացված ձերբագատմամբ դեղապատիճներից օմեպրագոլի լուծելիությունը երկփուլանի է: Լուծելիությունը իրականացվում է pH 4.5 և pH 6.8 ֆոսֆատային բուֆերի միջավայրերում: Առաջին փուլում (pH 4.5) օմեպրագոլը կամ չպետք է լուծվի, կամ լուծելիության միջավայր կարող է անցնել օմեպրագոլի ոչ ավել քան 10 % քանակություն, իսկ երկրորդ փուլում (pH 6.8)

օմեպրագուրը պետք է անցնի լուծելիության միջավայր 65 % Չ-ից ոչ պակաս քանակությամբ՝ համաձայն Բրիտանական դեղագրքի:

Լուծելիության իրականացման պայմանները: Սարքավորման տեսակը՝ թիակ, պտտման արագությունը՝ 100 պտ./րոպե, լուծելիության միջավայրը և նրա ծավալը՝ թթվային փուլ - pH 4.5 ֆոսֆատային բուֆեր 700 մլ, լուծելիության տևողությունը՝ 45 րոպե: Նմուշառումից հետո վերոնշյալ միջավայրին ավելացնում են 200 մլ բուֆեր բաղկացած 1 ծավալ 10 Մ նատրիումի հիդրօքսիդից և 99 ծավալ pH 4.5 ֆոսֆատային բուֆերից, որպեսզի այդ միջավայրի pH-ը մոտենա 6.8 արժեքի, միջավայրի ջերմաստիճանը՝ $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ հաստատուն ջերմաստիճանային միջակայք, օգտագործվող նմուշի քանակը՝ 1 դեղապատիճ, օգտագործվող ֆիլտրի տեսակը՝ 0.45 մկմ մեմբրանային ֆիլտր, դեղի քանակական որոշման մեթոդը՝ ԲԱՀՔ: Փորձի իրականացման համար անհրաժեշտ ռեսուրսները և Օմեպրագուրի լուծելիության որոշման քրոմատոգրաման պայմանները ներկայացված են համապատասխանաբար աղյուսակներ 6-ում և 7-ում:

pH 4.5 ֆոսֆատային բուֆերի պատրաստումը: 6.8 գ կալիումի երկհիդրոֆոսֆատը լուծում են 1000 մլ ջրում: Լուծույթի pH-ի արժեքը պետք է լինի 4.5:

Աղյուսակ 7

Օմեպրագուրի լուծելիության որոշման քրոմատոգրաման պայմանները

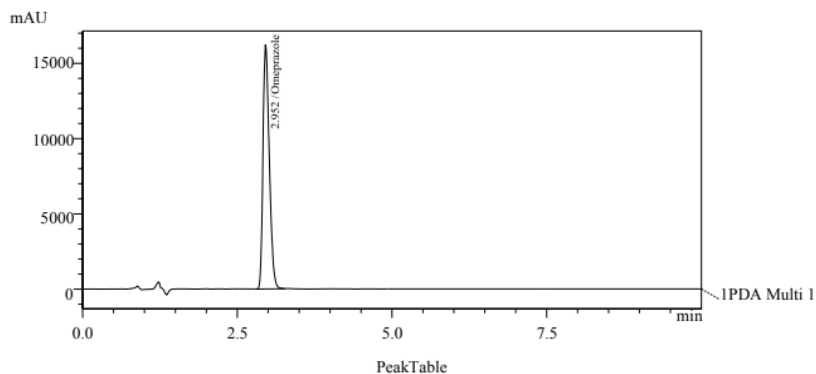
Քրոմատոգրաման աշտարակ	Nautilus-E C18, 5u, 150 x 4,6 Nagel (Գերմանիա)
Ներարկման տևողություն	10 րոպե
Հոսքի արագություն	1 մլ/ր
Ներարկման ծավալ	40 մկլ
Աշտարակի ջերմաստիճան	30°C
Պոմպի աշխատանքային ռեժիմ	Իզոկրատիկ

Շարժուն ֆազ	1.4 գ երկնատրիումի հիդրոֆոսֆատը լուծում են 1 լ ջրում, pH-ը ֆոսֆորական թթվով դարձնում 7.6: Ֆոսֆատային բուֆեր: Ացետոնիտրիլ = 73:27 (ծ/ծ):
-------------	---

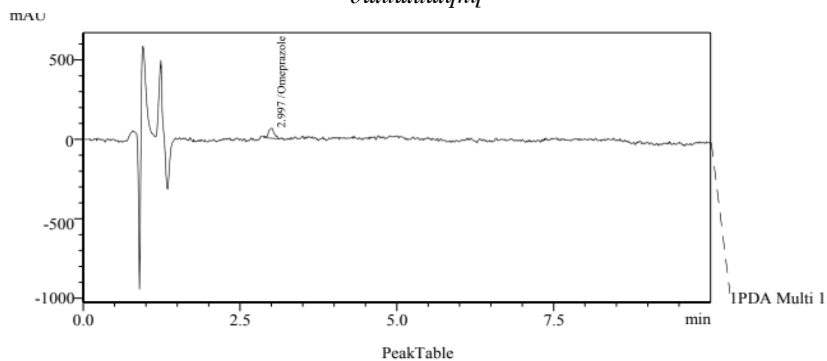
Սպանդարտ լուծույթի պատրաստումը: 8 մգ ստանդարտ օմեպրազոլը տեղափոխում են 50 մլ տարողությամբ չափիչ կոլբայի մեջ, լուծում 5 մլ pH 11 ֆոսֆատային բուֆերում (լուծույթ Ա), խառնում մեխանիկական խառնիչով 5 րոպե, որից հետո նիշի բերում ջրով և խառնում: Այդ լուծույթից վերցնում են 1 մլ, տեղափոխում 25 մլ տարողությամբ չափիչ կոլբայի մեջ, բերում նիշի pH 11 ֆոսֆատային բուֆերով (լուծույթ Ա): Խառնում, ֆիլտրում PTFE 0.45 մեմբրանային ֆիլտրով, տեղադրում ԲԱՀՔ սարքի ավտոմատ ներարկման համակարգի մեջ:

Նմուշապատրաստում (առաջին փուլ): Լուծելիության իրականացման համար վերցնում են 6 դեղապատիճ և յուրաքանչյուր լուծելիության անոթում տեղափոխում մեկը, 45 րոպե հետո իրականացնում նմուշառում 5 մլ քանակությամբ, տեղափոխում 25 մլ տարողությամբ չափիչ կոլբայի մեջ, բերում նիշի լուծույթ Ա-ով, ֆիլտրում PTFE 0.45 մկմ մեմբրանային ֆիլտրով, տեղադրում ԲԱՀՔ սարքի ավտոմատ ներարկման համակարգ: Ներարկվում է 40 մկլ ստանդարտի և 6 լուծելիության նմուշի լուծույթներ, որից հետո ավելացնում են 200 մլ բուֆեր՝ բաղկացած 1 ծավալ 10 Մ նատրիումի հիդրօքսիդից և 99 ծավալ pH 4.5 ֆոսֆատային բուֆերից (**երկրորդ փուլ**) և շարունակում լուծելիությունը ևս 45 րոպե: 45 րոպե հետո իրականացնում նմուշառում 5 մլ քանակությամբ, տեղափոխում 25 մլ տարողությամբ չափիչ կոլբայի մեջ, բերում նիշի դարձյալ լուծույթ Ա-ով: Ֆիլտրում PTFE 0,45 մկմ մեմբրանային ֆիլտրով, տեղադրում ԲԱՀՔ սարքի ավտոմատ ներարկման համակարգ: Ներարկվում է 40 մկլ լուծելիության 6 նմուշները, որոնց քրոմատոգրամները ներկայացված են Նկար 12-24-ում:

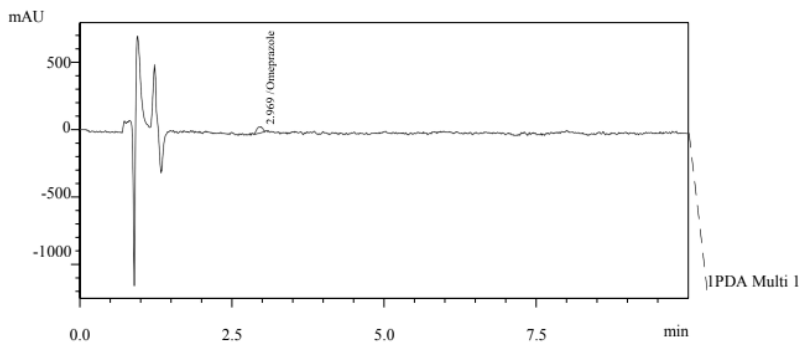
Լուծույթ Ա - 11 ծավալ 0.25 Մ նատրիումի ֆոսֆատը, 22 ծավալ 0.5 Մ անջուր երկնատրիումի հիդրոֆոսֆատը լուծում են 100 մլ ջրում, լուծույթի pH-ը դարձնում 11 10 Մ նատրիումի հիդրօքսիդի կամ ֆոսֆորական թթվի ջրային լուծույթով:



Նկար 12. Օմեպրազոլի սրանդարտի լուծույթի լարվածակերը 2.952 զայման ժամանակով



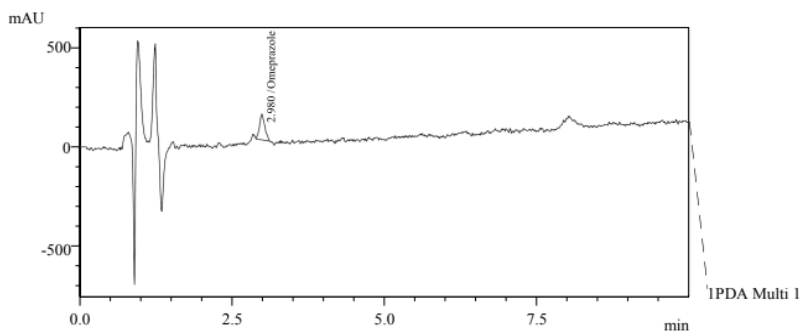
Նկար 13. Լուծելիության առաջին փուլ՝ pH 4.5 ֆոսֆատային բուֆեր: Նմուշառում 1: Լուծելիության միջավայր անցած օմեպրազոլի լարվածակերը 2.997 զայման ժամանակով



PeakTable

Name	Ret. Time	Area	Tailing Factor (10%)
Omeprazole	2.969	318	0.816

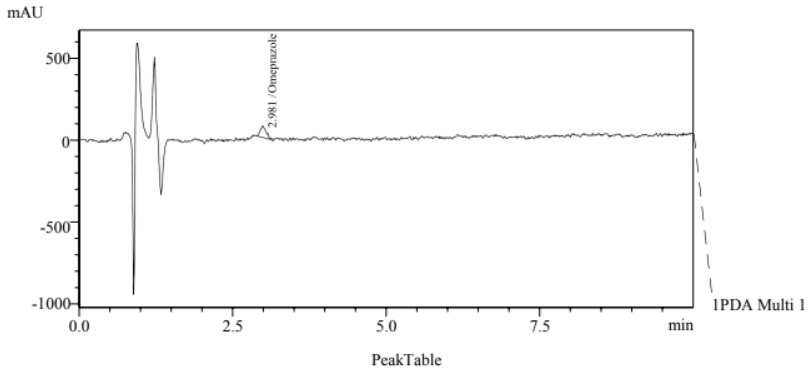
Նկար 14. Լուծելիության առաջին փուլ՝ pH 4.5 ֆոսֆատային բուֆեր: Նմուշա-
նում 2: Լուծելիության միջավայր անցած օմեպրազոլի լարվածակետը 2.969
զայման ժամանակով



PeakTable

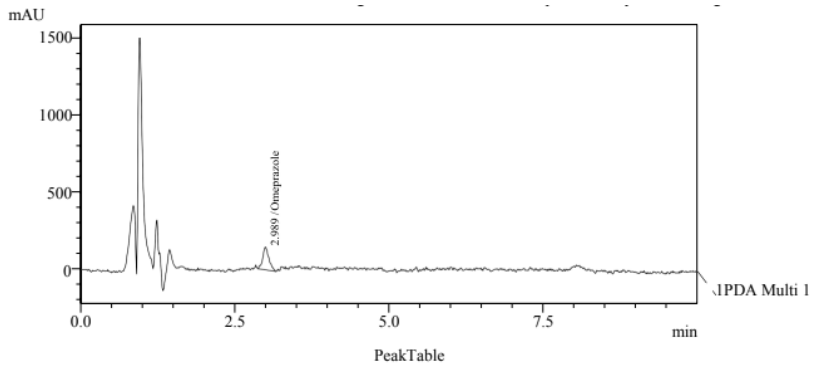
Name	Ret. Time	Area	Tailing Factor (10%)
Omeprazole	2.980	352	1.222

Նկար 15. Լուծելիության առաջին փուլ՝ pH 4.5 ֆոսֆատային բուֆեր: Նմուշա-
նում 3: Լուծելիության միջավայր անցած օմեպրազոլի լարվածակետը 2.980
զայման ժամանակով



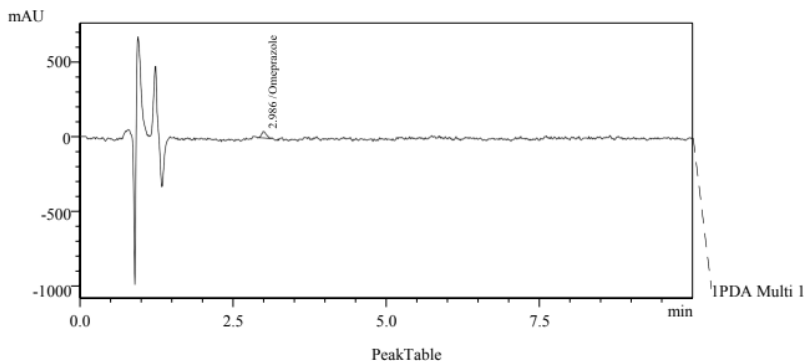
PeakTable			
PDA Ch1 302nm 4nm			
Name	Ret. Time	Area	Tailing Factor (10%)
Omeprazole	2.981	339	1.299

Նկար 16. Լուծելիության առաջին փուլ՝ pH 4.5 ֆոսֆատային բուֆեր: Նմուշա-
ռում 4: Լուծելիության միջավայր անցած օմեպրազոլի լարվածակերը 2.981
զայման ժամանակով



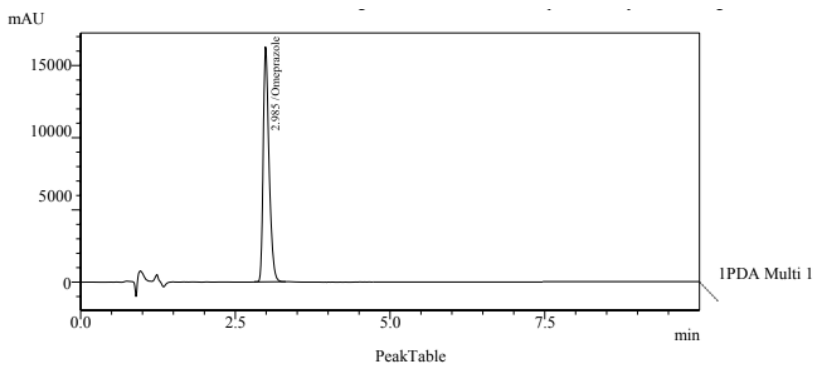
PeakTable			
PDA Ch1 302nm 4nm			
Name	Ret. Time	Area	Tailing Factor (10%)
Omeprazole	2.989	330	1.182

Նկար 17. Լուծելիության առաջին փուլ՝ pH 4.5 ֆոսֆատային բուֆեր: Նմուշա-
ռում 5: Լուծելիության միջավայր անցած օմեպրազոլի լարվածակերը 2.989
զայման ժամանակով



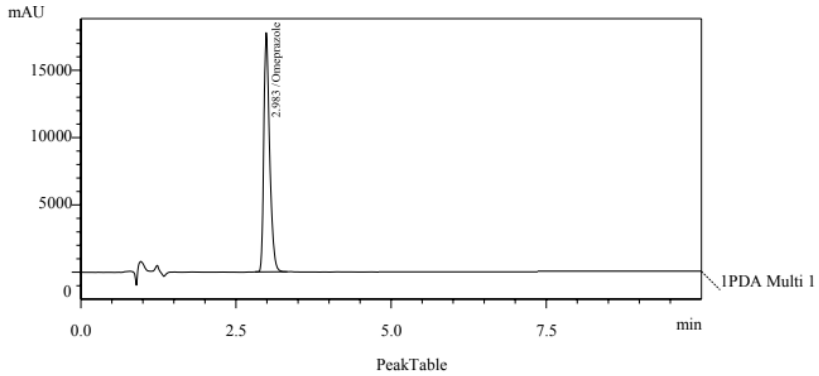
PeakTable			
Name	Ret. Time	Area	Tailing Factor (10%)
Omeprazole	2.986	328	1.503

Նկար 18. Լուծելիության առաջին փուլ՝ pH 4.5 ֆոսֆատային բուֆեր: Նմուշառում 6: Լուծելիության միջավայր անցած օմեպրազոլի լարվածակետը 2.986 զապման ժամանակով



PeakTable			
Name	Ret. Time	Area	Tailing Factor (10%)
Omeprazole	2.985	106838	1.438

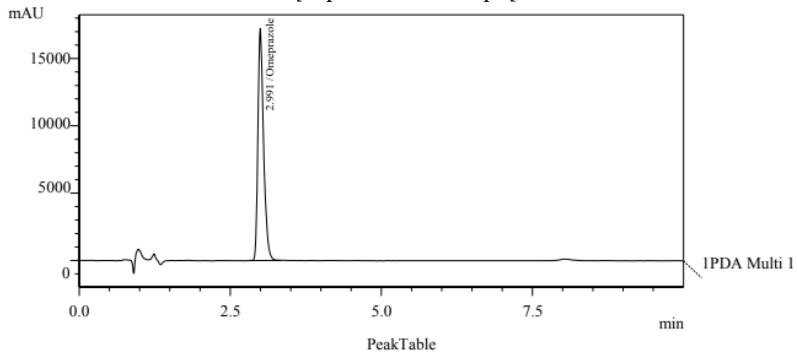
Նկար 19. Լուծելիության երկրորդ փուլ՝ pH 6.8 ֆոսֆատային բուֆեր: Նմուշառում 1: Լուծելիության միջավայր անցած օմեպրազոլի լարվածակետը 2.985 զապման ժամանակով



PDA Ch1 302nm 4nm

Name	Ret. Time	Area	Tailing Factor (10%)
Omeprazole	2.983	115568	1.442

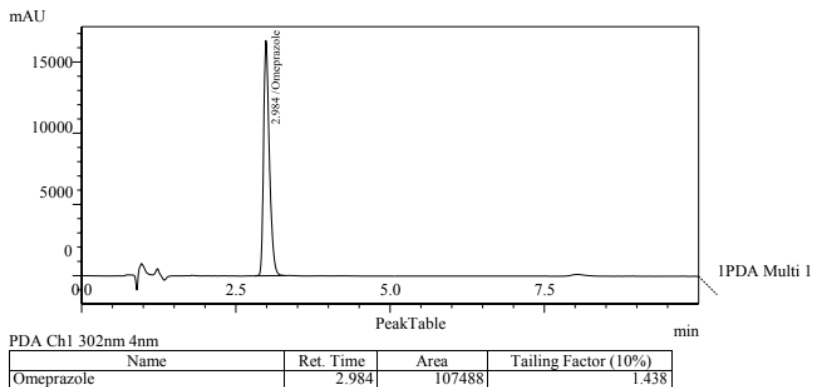
Նկար 20. Լուծելիության երկրորդ փուլ՝ pH 6.8 ֆոսֆատային բուֆեր: Նմուշառում 2: Լուծելիության միջավայր անցած օմեպրազոլի լարվածակետը 2.983 զապման ժամանակով



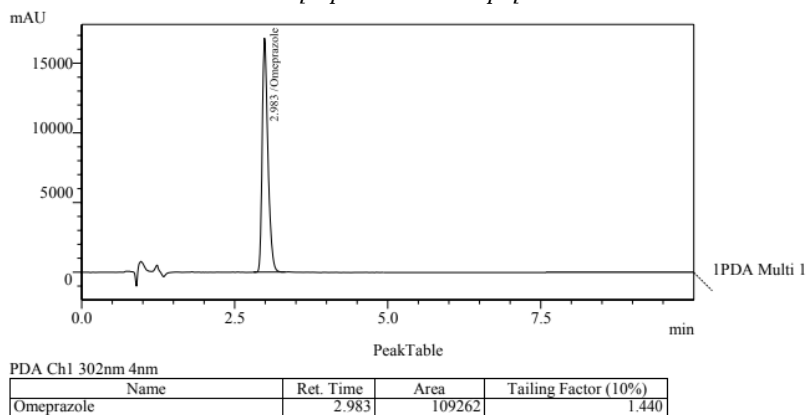
PDA Ch1 302nm 4nm

Name	Ret. Time	Area	Tailing Factor (10%)
Omeprazole	2.991	112168	1.445

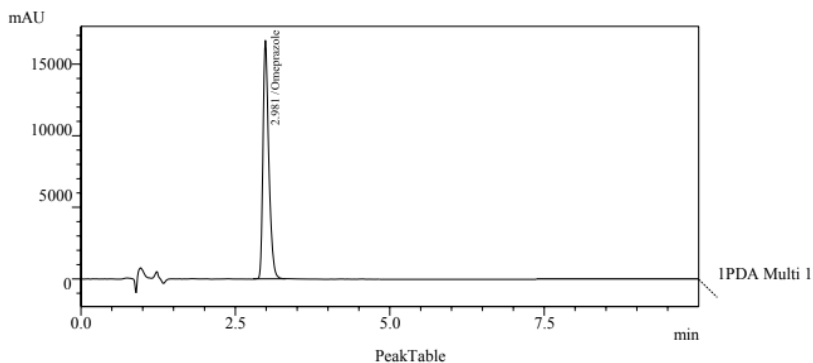
Նկար 21. Լուծելիության երկրորդ փուլ՝ pH 6.8 ֆոսֆատային բուֆեր: Նմուշառում 3: Լուծելիության միջավայր անցած օմեպրազոլի լարվածակետը 2.991 զապման ժամանակով



Նկար 22. Լուծելիության երկրորդ փուլ՝ pH 6.8 ֆոսֆատային բուֆեր: Նմուշա-
ռում 4: Լուծելիության միջավայր անցած օմեպրազոլի լարվածակերը 2.984
զայման ժամանակով



Նկար 23. Լուծելիության երկրորդ փուլ՝ pH 6.8 ֆոսֆատային բուֆեր: Նմուշա-
ռում 5: Լուծելիության միջավայր անցած օմեպրազոլի լարվածակերը 2.983
զայման ժամանակով



PDA Ch1 302nm 4nm

Name	Ret. Time	Area	Tailing Factor (10%)
Omeprazole	2.981	108346	1.446

*Նկար 24. Լուծելիության երկրորդ փուլ՝ pH 6.8 ֆոսֆատային բուֆեր: Նմուշա-
նում 6: Լուծելիության միջավայր անցած օմեպրազոլի լարվածակերը 2.981
զայման ժամանակով*

Լուծելիության միջավայր անցած օմեպրազոլի քանակությու-
նը հաշվում են դեղի քանակական որոշման մեթոդում ներկայաց-
ված (3) բանաձևով:

Փորձ № 3



**Ամլոդիպին 10 մգ դեղահատերի լուծելիության
նմուշների փորձաքննությունը ուլտրամանուշակա-
գույն սպեկտրալուսաչափական եղանակով**

Աղյուսակ 8

Փորձի իրականացման համար անհրաժեշտ ռեսուրսներ

Սարքեր	Ռեագենտներ, լուծիչներ, ստանդարտ- ներ	Հափիչ ապակեղեն (մլ)	Ֆիլտր
		Կոլբա, պիպետ, գլան, բյուրետ	Անվանում/տեսակ, մասնիկների չափ
UV-1700 (ՌԻՄ- սպեկտրաչափ)	Քլորաջրած- նական թթու	50մլ կոլբա	0.45 մկմ PTFE (մեմբրանային ֆիլտր)
XS-105 (կշեռք)	Ջուր	250 մլ կոլբա	-
Pharmatest PTZ auto 2 (լուծելիու- թյան սարքավո- րում)	Ամլոդիպին բե- սիլատի ստան- դարտ	1 մլ պիպետ	-
-	-	10 մլ պիպետ	-
-	-	1000 մլ քիմիական բաժակ	-
-	-	1000 մլ գլան	-

Լուծելիության իրականացման պայմանները: Սարքավոր-
ման տեսակը՝ թիակ, պտտման արագությունը՝ 75 պտ./րոպե, լու-
ծելիության միջավայրը և նրա ծավալը՝ 0.01 Մ քլորաջրածնական
թթու 500 մլ, միջավայրի ջերմաստիճանը՝ 37 ± 0.5 °C հաստատուն
ջերմաստիճանային միջակայք, լուծելիության տևողությունը՝ 20
րոպե, օգտագործվող նմուշի քանակը՝ 1 դեղահատ, օգտագործ-
վող ֆիլտրի տեսակը՝ 0.45 մկմ մեմբրանային ֆիլտր, դեղի քանա-
կական որոշման մեթոդը՝ ուլտրամանուշակագույն սպեկտրալու-
սաչափական եղանակ, թույլատրելի սահմանը՝ ոչ պակաս (Q)

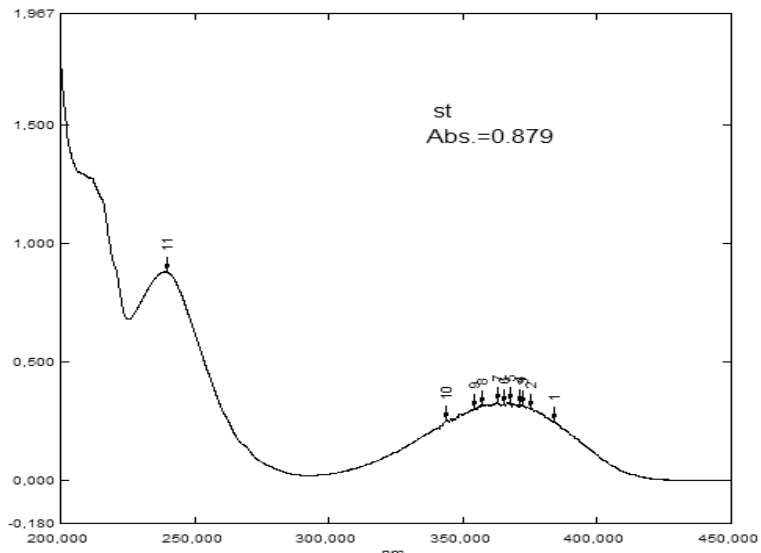
75 %-ից: Փորձի իրականացման համար անհրաժեշտ ռեսուրսները ներկայացված են Աղյուսակ 8-ում:

0.01 Մ քլորաջրածնական թթվի պայրաասպումը: 0.83 մլ խիտ քլորաջրածնական թթուն (37 % կամ 12 Մ) տեղափոխում են 1000 մլ քիմիական բաժակի մեջ և նիշի բերում մինչև 1լ:

Մեթոդի նկարագրությունը՝ չափման տիրույթը՝ 200-450 մմ, չափման ալիքի երկարությունը (λ)՝ 237 մմ:

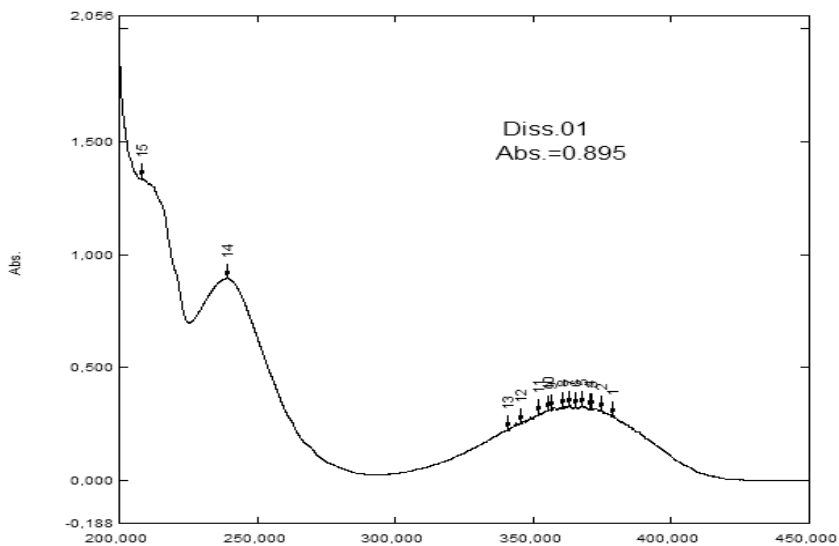
Սդանդարտ լուծույթի պայրաասպումը: 35.1 մգ ստանդարտ ամլոդիպին բեռիլատը տեղափոխում են 250 մլ տարողությամբ չափիչ կոլբայի մեջ, ավելացնում 10 մլ մեթանոլ, խառնում մեխանիկական խառնիչով 5 րոպե, որից հետո բերում նիշի մեթանոլով և դարձյալ խառնում: Այդ լուծույթից վերցնում են 10 մլ, տեղափոխում 50 մլ տարողությամբ չափիչ կոլբայի մեջ, բերում նիշի 0.01 Մ քլորաջրածնական թթվով, խառնում, ֆիլտրում PTFE 0.45 մկմ մեմբրանային ֆիլտրով:

Նմուշապայրաասպում: Լուծելիության իրականացման համար վերցնում են 6 դեղահատ և յուրաքանչյուր լուծելիության անոթում տեղափոխում մեկը, 20 րոպե հետո իրականացնում մմուշառում 10 մլ քանակությամբ, ֆիլտրում PTFE 0.45 մկմ մեմբրանային ֆիլտրով, լցնում 1 սմ հաստությամբ կյուվետի մեջ և չափում լուսակլանումը 237 մմ ալիքի երկարության տակ: Լուսակլանման սպեկտրները ներկայացված են Նկար 25-31:



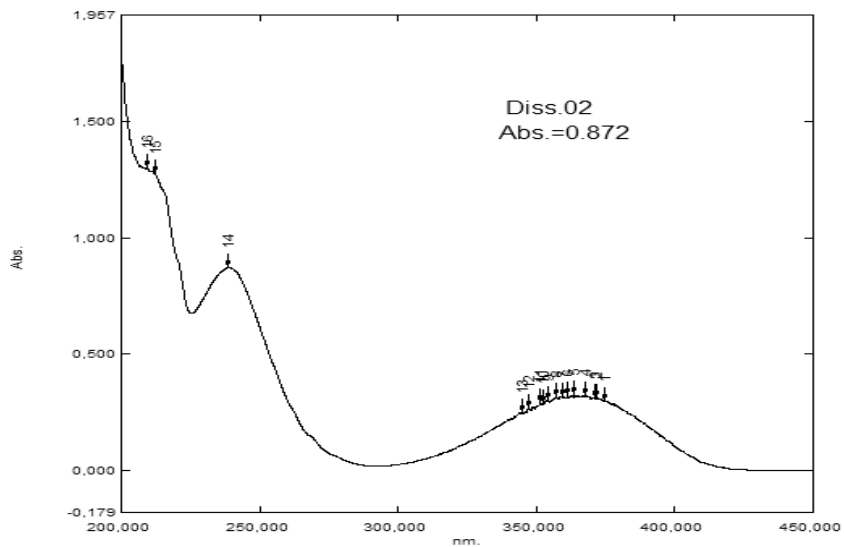
№	Ալիքի երկարություն (նմ)	Օպտիկական խտություն
11	237	0.879

Նկար 25. Ամլոդիպին քեսիլատ արանդարի լուծույթի ՈՒՄ-մարզում լուսակլանման կորը և օպտիկական խտության արժեքը ($\lambda=237$ նմ)



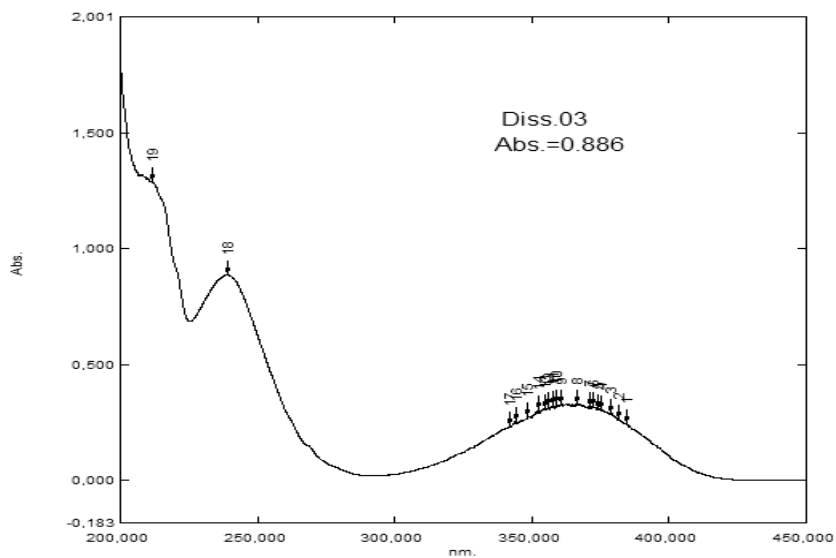
№	Ալիքի երկարություն (նմ)	Օպտիկական խտություն
14	237	0.895

Նկար 26. Լուծելիության 1 նմուշի ՈՒՄ-մարզում լուսակլանման կորը և օպտիկական խտության արժեքը ($\lambda=237$ նմ)



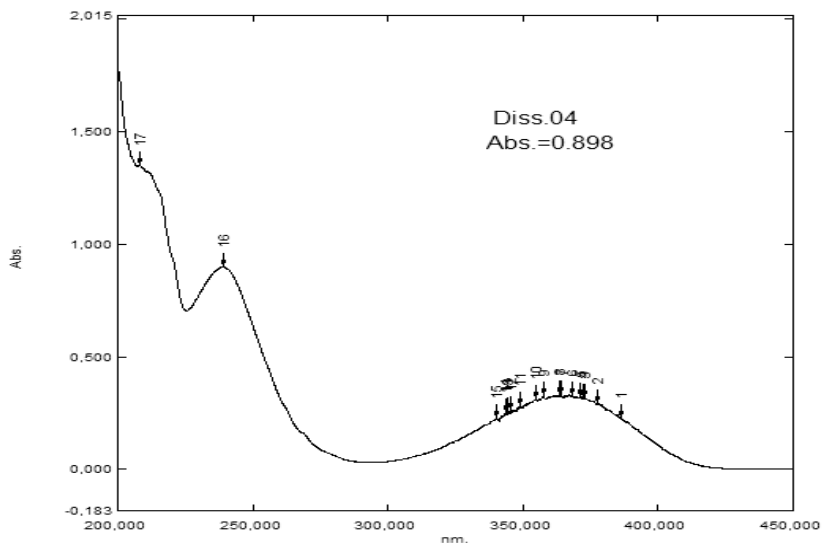
№	Ալիքի երկարություն (նմ)	Օպտիկական խտություն
14	237	0.872

Նկար 27. Լուծելիության 2 նմուշի ՈՒՄ-մարզում լուսակլանման կորը և օպտիկական խտության արժեքը ($\lambda=237$ նմ)



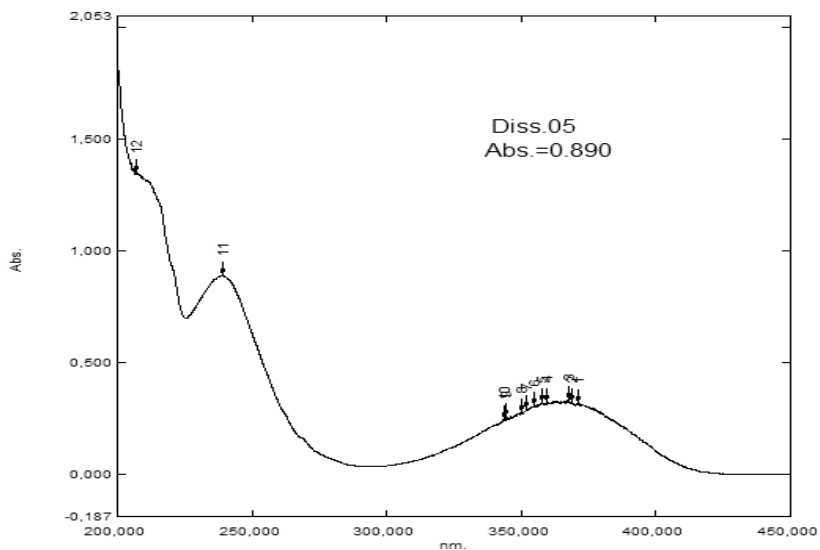
№	Ալիքի երկարություն (նմ)	Օպտիկական խտություն
18	237	0.886

Նկար 28. Լուծելիության 3 նմուշի ՈՒՄ-մարզում լուսակլանման կորը և օպտիկական խտության արժեքը ($\lambda=237$ նմ)



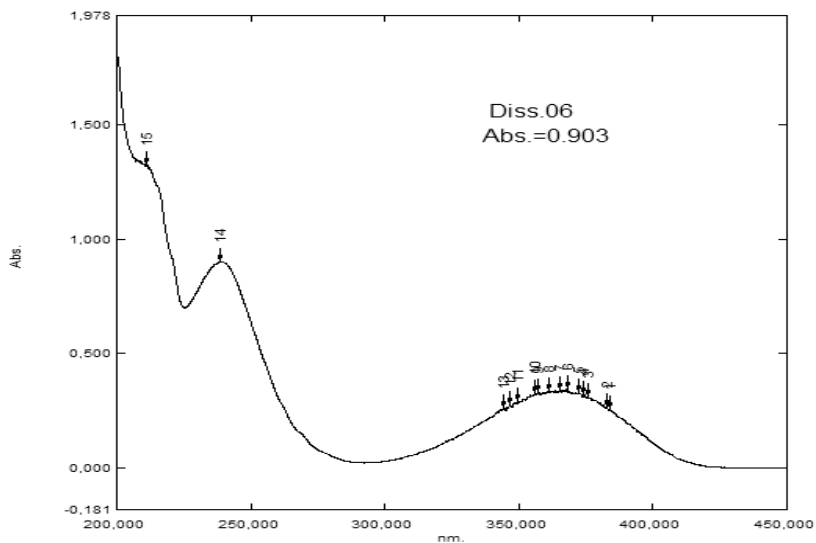
№	Ալիքի երկարություն (նմ)	Օպտիկական խտություն
16	237	0.898

Նկար 29. Լուծելիության 4 նմուշի ՈՒՄ-մարզում լուսակլանման կորը և օպտիկական խտության արժեքը ($\lambda=237$ նմ)



№	Ալիքի երկարություն (նմ)	Օպտիկական խտություն
11	237	0.890

Նկար 30. Լուծելիության 5 մմ-ով ՈՒՄ-մարզում լուսակլանման կորը և օպտիկական խտության արժեքը ($\lambda=237$ նմ)

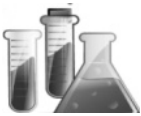


№	Ալիքի երկարություն (նմ)	Օպտիկական խտություն
14	237	0.903

Նկար 31. Լուծելիության 6 մմուշի ՈՒՄ-մարզում լուսակլանման կորը և օպտիկական խտության արժեքը ($\lambda=237$ նմ)

Լուծելիության միջավայր անցած Ամլոդիպինի քանակությունը հաշվում են դեղի քանակական որոշման մեթոդում ներկայացված (4) բանաձևով:

Փորձ № 4



Գլյուկոզը ասկորբինաթթվի հետ 877 մգ+100 մգ դեղահատերի լուծելիության նմուշներում ասկորբինաթթվի որոշումը տիտրաչափական եղանակով

Աղյուսակ 9

Փորձի իրականացման համար անհրաժեշտ ռեսուրսներ

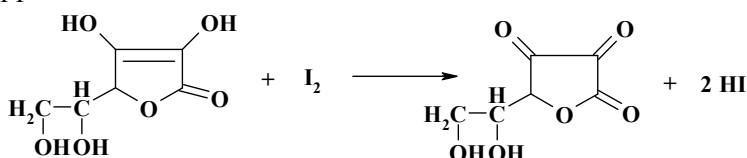
Սարքեր	Ռեագենտներ, լուծիչներ, ստանդարտներ	Հափիչ ապակեղեն (մլ)	Ֆիլտր
		Կոլբա, պիպետ, գլան, բյուրետ	Անվանում/տեսակ, մասնիկների չափ
-	0.05 Մ յոդի լուծույթ	1 մլ պիպետ	Կապույտ տեսակի ֆիլտրի թուղթ
-	1 %-ոց օսլայի թարմ լուծույթ	2 մլ պիպետ	-
-	2 %-ոց քլորաջրածնական թթվի լուծույթ	10 մլ պիպետ	-
-	-	100 մլ գլան	-
-	-	100 մլ քիմիական բաժակ	-

Լուծելիության իրականացման պայմանները: Սարքավորման տեսակը՝ թիակ, պտտման արագությունը՝ 100 պտ./րոպե, լուծելիության միջավայրը և նրա ծավալը՝ ջուր 500 մլ, միջավայրի ջերմաստիճանը՝ $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ հաստատուն ջերմաստիճանային միջակայք, լուծելիության տևողությունը՝ 45 րոպե, օգտագործվող նմուշի քանակը՝ 1 դեղահատ, օգտագործվող ֆիլտրի տեսակը՝ կապույտ ֆիլտրի թուղթ, դեղի քանակական որոշման մեթոդը՝ յոդմետրիկ տիտրում: Թույլատրելի սահմանը (%)՝ 75-115 %: Փորձի իրականացման համար անհրաժեշտ ռեսուրսները ներկայացված են Աղյուսակ 9-ում:

Նմուշապատրաստում: Լուծելիության իրականացման համար վերցնում են 6 դեղահատ և յուրաքանչյուր լուծելիության ա-

նոթում տեղափոխում մեկը: 45 բույե հետո իրականացնում նմուշառում 100 մլ քանակությամբ, ֆիլտրում կապույտ տեսակի ֆիլտրի թղթով, ֆիլտրատից վերցնում 80 մլ, վրան ավելացնում 2 մլ 2 %-ոց քլորաջրածնական թթվի լուծույթ և 1 մլ 1 %-ոց օսլայի լուծույթ: Տիտրում 0.05 Մ յոդի լուծույթով մինչև հաստատուն կապույտ գունավորման առաջացում, որը չի անհետանա 30 վրկ.- ընթացքում:

1 մլ 0.05 Մ յոդին համապատասխանում է 8.81 մգ ասկորբինաթթու:



Լուծելիության միջավայր անցած ասկորբինաթթվի քանակությունը հաշվում են հետևյալ բանաձևով՝

$$C_{diss.n} = \frac{V_1 \cdot K \cdot 8.81 \cdot V_{diss.n} \cdot 100 \%}{V_2 \cdot C_{nominal}} \quad (5)$$

Որտեղ՝

V_1 - տիտրման ընթացքում ծախսված յոդի քանակությունն է (մլ),

K - ուղղման գործակիցն է,

8.81 - 1 մլ 0.05 Մ յոդին համապատասխանում է 8.81 մգ ասկորբինաթթու,

$V_{diss.n}$ -դեղագրքերում և արտադրողի չափորոշիչ տեխնիկական փաստաթղթերում նշված լուծելիության միջավայրի ծավալն է,

V_2 - վերցված նմուշի քանակությունն է (մլ),

$C_{nominal}$ -պիտակի վրա նշված դեղի ակտիվ նյութի պարունակությունը (մգ),

100%-լուծելիության միջավայր անցած ակտիվ բաղադրատարրի քանակությունը՝ արտահայտված տոկոսներով:

3. Թեմային առնչվող իրավիճակային խնդիրներ

Խնդիր 1: Փորձագետը ԲԱՀՔ եղանակով արագ ձերբազատմամբ Պարացետամոլ 500 մգ դեղահատերի լուծելիության մնուչների փորձաքննությունը իրակացնելիս ստացել է հետևյալ լուծելիության արդյունքները՝ 90.12 %, 88.88 %, 91.20 %, 94.55 %, 96.13 % և 97.85 %: Կատարել եզրակացություն դեղի որակի վերաբերյալ: Պարացետամոլի լուծելիությանը ներկայացվող դեղագրքային պահանջը (Q) 80 % է:

Խնդիր 2: Սպառողների բողոքների հիման վրա որակի հսկման լաբորատորիա է ներմուծվել արագ ձերբազատմամբ Ատենոլոլ 50 մգ դեղահատեր: Կատարվել է լուծելիության մնուչների փորձաքննություն ԲԱՀՔ եղանակով, արդյունքում ստացվել են հետևյալ լուծելիության արդյունքները՝ 95.02 %, 77.73 %, 90.33 %, 88.73 %, 100 %, և 98.89 %: Ի՞նչ կանեիք փորձագետի փոխարեն նման իրավիճակում՝ դեղը «Լուծելիություն» որակի հսկման ցուցանիշով համարել անորա՞կ, թե՞ շարունակել փորձաքննությունը: Պատասխանը հիմնավորել: Ատենոլոլ դեղահատերի լուծելիությանը ներկայացվող դեղագրքային պահանջը (Q) 80 % է:

Խնդիր 3: Փորձագետը ԲԱՀՔ եղանակով արագ ձերբազատմամբ Ֆոլաքթու 5 մգ դեղահատերի լուծելիության մնուչների փորձաքննությունը իրակացնելիս ստացել է հետևյալ արդյունքները՝ 89.12 %, 50.14 %, 60.32 %, 90.14 %, 47.32 % և 86.58 %: Ի՞նչ կանեիք փորձագետի փոխարեն նման իրավիճակում՝ դեղը «Լուծելիություն» որակի հսկման ցուցանիշով համարել անորա՞կ, թե՞ շարունակել փորձաքննությունը: Պատասխանը հիմնավորել: Ֆոլաքթու 5 մգ դեղահատերի լուծելիությանը ներկայացվող դեղագրքային պահանջը (Q) 70 % է:

Խնդիր 4: Փորձագետը բուֆերային միջավայրում ԲԱՀՔ եղանակով մոդիֆիկացված ձերբազատմամբ Օմեպրազոլ 20 մգ-անոց դեղապատիճների լուծելիության մնուչների փորձաքննություն

(pH 4.5) իրականացնելիս (լուծելիության առաջին փուլ), ստացել է հետևյալ արդյունքները՝ 0.55 %, 1.20 %, 0.25 %, 2.22 %, 4.13 % և 12.55 %: Ի՞նչ կանելիք փորձագետի փոխարեն մման իրավիճակում՝ դեղը «Լուծելիություն» որակի հսկման ցուցանիշով համարել անորա՞կ, թե՞ շարունակել փորձաքննությունը: Պատասխանը հիմնավորել: Օմեպրազոլ 20 մգ դեղապատիճների լուծելիությանը ներկայացվող դեղագրքային պահանջը լուծելիության առաջին փուլի համար 10 %-ից ոչ ավել է:

Խնդիր 5: Որակի հսկման լաբորատորիա անալիզի նպատակով ներմուծվել է Մեդրոլի 32 մգ (մեթիլպրեդնիզոլոն) դեղահատեր: Հաշվել մեթիլպրեդնիզոլոնի լուծելիությունը (%)՝ համաձայն հետևյալ մնուշապատրաստման:

17.3 մգ ստանդարտ մեթիլպրեդնիզոլոնը (99.7 % մաքրությամբ) տեղափոխում են 25 մլ տարողությամբ չափիչ կոլբայի մեջ, լուծում 20 մլ մեթանոլում և նիշի բերում մույն լուծույթով, որից վերցնում են 1 մլ, տեղափոխում 25 մլ տարողությամբ չափիչ կոլբայի մեջ, բերում նիշի 0.1 Մ քլորաջրածնական թթվով: 500 մլ 0.1 Մ քլորաջրածնական թթու պարունակող լուծելիության վեց անոթների մեջ տեղափոխում են Մեդրոլի 1-ական դեղահատ (32 մգ): 45 լոպս անց յուրաքանչյուր անոթից կատարում են մնուշառում՝ 10 մլ քանակությամբ, որից վերցնում են 4 մլ, տեղափոխում 10 մլ տարողությամբ չափիչ կոլբայի մեջ, բերում նիշի 0.1 Մ քլորաջրածնական թթվով, խառնում: Նմուշապատրաստումից հետո չափում են ստանդարտ լուծույթի և 6 մնուշների օպտիկական խտությունը 243 մմ ալիքի երկարության տակ՝ ուլտրամանուշակագույն սպեկտրալուսաչափական եղանակով: Մեթիլպրեդնիզոլոն ստանդարտ լուծույթի և լուծելիության 6 մնուշների օպտիկական խտության արժեքները տե՛ս Աղյուսակ 10-ում: Թույլատրելի սահմանը՝ ոչ պակաս (Q) 80 %:

Մեքիլարեդնիզոլոնի ստանդարտ լուծույթի և լուծելիության 6 մնուշների
օպտիկական խորության արժեքները

Մեքիլարեդնիզոլոն ստանդարտ լուծույթի օպտիկական խտու- քյուն	Լուծե- լիության մնուշ 1	Լուծե- լիության մնուշ 2	Լուծե- լիության մնուշ 3	Լուծե- լիության մնուշ 4	Լուծե- լիության մնուշ 5	Լուծե- լիության մնուշ 6
0.580	0.558	0.553	0.547	0.551	0.548	0.543

Պատասխան՝ 102.53 %:

Խնդիր 6: Որակի հսկման լաբորատորիա անալիզի նպատա-
կով ներմուծվել է Ֆիլկո-կարբա 200 մգ (կարբամազեպին) դեղա-
հատեր: Հաշվել կարբամազեպինի լուծելիությունը (%)՝ համա-
ձայն հետևյալ մնուշապատրաստման:

9 մգ ստանդարտ կարբամազեպինը (99.4 % մաքրությամբ)
տեղափոխում են 25 մլ տարողությամբ չափիչ կոլբայի մեջ, լու-
ծում 20 մլ մեթանոլում և միջի բերում մույն լուծույթով, որից վերց-
նում են 1 մլ, տեղափոխում 25 մլ տարողությամբ չափիչ կոլբայի
մեջ, բերում միջի ջրով: 900 մլ ջուր պարունակող լուծելիության
վեց անոթների մեջ տեղափոխում են Ֆիլկո-կարբայի 1-ական դե-
ղահատ (200 մգ): 60 թույն անց յուրաքանչյուր անոթից կատա-
րում են մնուշառում՝ 20 մլ քանակությամբ, որից վերցնում են 6.5
մլ, տեղափոխում 100 մլ տարողությամբ չափիչ կոլբայի մեջ, բե-
րում միջի ջրով և խառնում: Նմուշապատրաստումից հետո չա-
փում են ստանդարտ լուծույթի և 6 մնուշների օպտիկական խտու-
քյունը 287 մմ ալիքի երկարության տակ ուլտրամանուշակագույն
սպեկտրալոսաչափական եղանակով: Կարբամազեպին ստան-
դարտ լուծույթի և լուծելիության 6 մնուշների օպտիկական խտու-
քյան արժեքները տե՛ս Աղյուսակ 11-ում: Թույլատրելի սահմանը՝
ոչ պակաս (Q) 75 %:

Կարբամազհային սրանդարտ լուծույթի և լուծելիության 6 մնուշների
օպտիկական խտության արժեքները

Կարբամազհային ստանդարտ լուծույթի օպտիկական խտու- թյուն	Լուծե- լիության մնուշ 1	Լուծե- լիության մնուշ 2	Լուծե- լիության մնուշ 3	Լուծե- լիության մնուշ 4	Լուծե- լիության մնուշ 5	Լուծե- լիության մնուշ 6
0.708	0.698	0.702	0.701	0.695	0.700	0.692

Պատասխան՝ 97.69 %:

Խնդիր 7: Որակի հսկման լաբորատորիա անալիզի նպատա-
կով ներմուծվել է Կոնկոր 5 մգ (բիստպրոլոլ ֆումարատ) դեղահա-
տեր: Հաշվել բիստպրոլոլ ֆումարատի լուծելիությունը (%)՝ համա-
ձայն հետևյալ մնուշապատրաստման:

7 մգ ստանդարտ բիստպրոլոլ ֆումարատը (99.9 % մաքրու-
թյամբ) տեղափոխում են 50 մլ տարողությամբ չափիչ կոլբայի մեջ
լուծում 5 մլ մեթանոլում և միշի բերում մույն լուծույթով, որից
վերցնում են 1 մլ, տեղափոխում 25 մլ տարողությամբ չափիչ կոլ-
բայի մեջ միշի բերում ջրով: 900 մլ ջուր պարունակող լուծելիու-
թյան վեց անոթների մեջ տեղափոխում են Կոնկորի (5 մգ) 1-ա-
կան դեղահատ: 20 թուփե անց յուրաքանչյուր անոթից կատարում
են մնուշառում՝ 10 մլ քանակությամբ, ֆիլտրում: Չափում են
ստանդարտ լուծույթի և 6 մնուշների օպտիկական խտությունը
273 նմ ալիքի երկարության տակ ուլտրամանուշակագույն
սպեկտրալոսաչափական եղանակով: Բիստպրոլոլ ֆումարատ
ստանդարտ լուծույթի և լուծելիության 6 մնուշների օպտիկական
խտության արժեքները տե՛ս Աղյուսակ 12-ում: Թույլատրելի սահ-
մանը՝ ոչ պակաս (Q) 80 %:

Բիստաբրոլի ֆումարատ սրանդարտ լուծույթի և լուծելիության 6 մնուշների
օպտիկական խորության արժեքները

Բիստաբրոլ ֆումարատ սրանդարտ լուծույթի օպտիկական խտու- թյուն	Լուծե- լիության մնուշ 1	Լուծե- լիության մնուշ 2	Լուծե- լիության մնուշ 3	Լուծե- լիության մնուշ 4	Լուծե- լիության մնուշ 5	Լուծե- լիության մնուշ 6
0.125	0.122	0.119	0.120	0.123	0.125	0.118

Պատասխան՝ 97.61 %:

Խնդիր 8: Որակի հսկման լաբորատորիա անալիզի նպատա-
կով ներմուծվել է Ասկոֆեն-Պ դեղահատեր: Հաշվել լուծելիության
միջավայր անցած ասպիրինի, կոֆեինի և պարացետամոլի քա-
նակությունը (%) համաձայն հետևյալ մնուշապատրաստման:

100.58 մգ ստանդարտ ասպիրինը, 22.22 մգ կոֆեինը և 103.27
մգ պարացետամոլը տեղափոխում են 25 մլ չափիչ կոլբի մեջ, ա-
վելացնում 15 մլ մեթանոլ, խառնում, որից հետո բերում միշի նույն
լուծույթով: Այդ լուծույթից վերցնում են 1 մլ, տեղափոխում 10 մլ
չափիչ կոլբայի մեջ և բերում միշի 0.28 %-ոց տրիէթիլամինի pH 3
ջրային լուծույթով և դարձյալ խառնում: 500 մլ 0.01 Մ քլորաջրած-
նական քթու պարունակող լուծելիության 6 անոթի մեջ տեղափո-
խում են Ասկոֆեն-Պ 200+40+200 մգ-ոց 1-ական դեղահատ, 45 րո-
պե հետո իրականացնում մնուշառում 10 մլ քանակությամբ, ֆիլտ-
րում, տեղադրում ԲԱՀԶ սարքի ավտոմատ ներարկման համա-
կարգում: Ասպիրինի, կոֆեինի և պարացետամոլի լարվածակե-
տերի մակերեսները տե՛ս Աղյուսակ 13-ում: Թույլատրելի սահմա-
նը բոլոր ակտիվ բաղադրատարրերի համար ոչ պակաս (Q) 75 %:

Աղյուսակ 13

Ասպիրինի, կոֆեինի և պարացետամոլի լարվածակետերի մակերեսները

Ակտիվ բա- ղադրատար- րի անվա- նում	Ստանդար- տի լարվա- ծակետի մա- կերես	Լուծե- լիության մմուշ 1	Լուծե- լիության մմուշ 2	Լուծե- լիության մմուշ 3	Լուծե- լիության մմուշ 4	Լուծե- լիության մմուշ 5	Լուծե- լիության մմուշ 6
Ասպիրին	4433679	4242439	4077601	4007775	4092960	4178106	4438643
Կոֆեին	1216647	1128471	1163261	1175837	1110384	1154040	1168268
Պարացե- տամոլ	4026168	3889868	3964838	4022306	3878746	3911471	4036379

**Պատասխան՝ 94.66 % ասպիրին, 105 % կոֆեին, 101.33 %
պարացետամոլ:**

4. Հարցեր ինքնաստուգման համար

1. Օրգանիզմի ինչպիսի՞ ֆիզիոլոգիական լուծույթներում է կատարվում դեղի կենսադեղագործական լուծելիությունը: Ո՞ր դեպքում դեղը կհամարվի լավ լուծվող, իսկ ո՞ր դեպքում դժվար:

2. Որո՞նք են լուծելիության իրականացման պայմանները:

3. Ինչպիսի՞ սարքավորումներ են օգտագործում լուծելիության թեստի իրականացման ժամանակ: Թվարկե՛ք և նշե՛ք այդ սարքավորումների առավելությունները և թերությունները:

4. Ինչպիսի՞ միջավայրեր են օգտագործում ներքին ընդունման կարծր դեղաձևերի (դեղահատ, դեղապատիճ և այլն) լուծելիության իրականացման համար:

5. Որքա՞ն է կազմում լուծելիության տևողությունը արագ, հետաձգված և մոդիֆիկացված դեղաձևերի համար:

6. Ինչպե՞ս է իրականացվում մմուշառումը լուծելիության անոթից:

7. Արդյո՞ք կարող է ֆիլտրի տեսակի ընտրությունը ազդել լուծելիության արդյունքների վրա: Պատասխանը հիմնավորե՛ք:

8. Որո՞նք են որակի հսկման լուծելիության ցուցանիշի վալիդացիոն բնութագրիչները: Թվարկե՛ք և համառոտ ներկայացրե՛ք:

9. Որո՞նք են լուծելիության թեստի որակավորման փուլերը: Թվարկե՛ք և համառոտ ներկայացրե՛ք:

10. Ինչպիսի՞ թույլատրելի սահմաններ են առաջարկում դեղագրքերը արագ, հետաձգված և մոդիֆիկացված դեղաձևերի համար:

Գրականություն

1. Dressman J. B., Amidon G. L., Reppas C. et al. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms.// Pharm. Res. 1998. № 15. P. 11–22.
2. Rinaki E., Dokoumetzidis A., Macheras P., The mean dissolution time depends on the dose/solubility ratio.// Pharm. Res. 2003. № 20. P. 406–408.
3. Kostewicz E.S., Brauns U., Becker R. et al. Forecasting the oral absorption behavior of poorly soluble weak bases using solubility and dissolution studies in biorelevant media.// Pharm. Res. 2002. V. 19(3). P. 345–349.
4. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release solid oral dosage forms / WHO Technical Report Series. — 2006. V. 937(8). P. 391–437.
5. Qureshi S.A., Drug Dissolution Testing: Selecting a Dissolution Medium for Solid Oral Products.// Am Pharm Rev. 2009. January/February.— URL: [http:// american pharmaceutical review.com](http://americanpharmaceuticalreview.com).
6. Stippler E., Comparison of US Pharmacopeia Simulated Intestinal Fluid TS (without pancreatin) and Phosphate Standard Buffer pH 6.8, TS of the International Pharmacopoeia with Respect to Their Use in In Vitro Dissolution Testing / E. Stippler, S. Kopp, J. B. Dressman. // Dissolution Technologies. 2004. P 6–10.
7. FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products. Join Report of the Section for Official Laboratories and Medicines Control Services and the Section of Industrial Pharmacists of the FIP. // Pharm Ind., 1995. V. 57(5). P. 362–369.
8. Kenneth Boda. Small Volume Dissolution Apparatus for High Potency, Low Dose Performance Testing [Electronic resource].—

Made access: [http:// www. agilent. com/cs/library/eseminars/public/-Small Volume Dissolution Methodology.pdf](http://www.agilent.com/cs/library/eseminars/public/-Small Volume Dissolution Methodology.pdf).

9. Roop K Khar. Industrial Pharmacy. CBS Publishers & Distributors PvtLtd. Fourth Edition 2013. P. 190-191.

10. European Pharmacopoeia 5.0- Dissolution test for solid dosage forms. P.230.

11. Dissolution - USP30–NF 25. P 277.

12. Wang Q. Analytical Method Selection for Drug Product Dissolution Testing.// Dissolution Technologies. 2006. P. 6-13.

13. Szabo, Zoltan-Istvan. Validated HPLC method for determination of nebivolol in pharmaceutical dosage form and in vitro dissolution studies. // Studia Universitatis Babes-Bolyai, Chemia. 2014. V. 59 (4). P. 195-203.

14. Gastro-resistant Omeprazole Capsules-British Pharmacopoeia 2013.

15. Amlodipine besylate tablets https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/amlodipineBesylateTabletsm3575.pdf.

16. ICH Harmonized Tripartite Guidelines. ICH Q2A «Validation of Analytical Procedures» [Electronic resource]. ICH, Geneva, 1995. Made access: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073381.pdf>.

17. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности. Часть I: методические рекомендации / под ред. Н. В. Юргеля [и др.]. —М.: Издательство «Спорт и Культура». — 2007. — 192 с.

18. Правила производства и контроля качества лекарственных средств: ГОСТ Р 52249-2009. — Введ. 2010-01-01. — М.: Изд-во стандартов, 2010. — 139 с.

19. Guidance for Industry: The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2– Current Good Manufacturing Practice (CGMP) [Electronic resource]. — U.S. Department of Health and

Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2010.

20. The United States Pharmacopeia. 38th revision. National formular 33th edition / USP 38 – NF 33; ed. 33th . — 2015.

21. The British Pharmacopoeia / H.M. Stationary Office. — London: H.M. Stationary Office, 2009. — V. III. — P. 6572-6603.

22. The Japanese Pharmacopoeia 16th edition (JP16), Supplement II. — [Electronic resource]. — Made access: <http://www.pmda.go.jp/english/pharmacopoeia/online.html>.

23. European Pharmacopoeia, 8th edition / European Directorate for the Quality of Medicines; ed. 8th . — Strasbourg: EDQM. — 2014.

24. The United States Pharmacopeia. 38th revision. National formular 33th edition / USP 38 – NF 33; ed. 33th . — 2015.

Հապավումների ցանկ

- EMA – European Medicines Agency (Եվրոպական բժշկական գործակալություն)
- WHO – World Health Organization (Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպություն)
- FDA – Food and Drug Administration (Սննդի և դեղերի տեսչություն)
- ԲԱՀԲ – Բարձր արդյունավետության հեղուկային քրոմատոգրաֆիա
- ՈւՄ – Ուլտրամանուշակագույն
- ՊՖ – Պետական ֆարմակոպեա
- USP – United State Pharmacopeia (Ամերիկյան դեղագիրք)
- DQ – Design qualification (նախագծի որակավորում)
- IQ – Installation qualification (տեղադրման որակավորում)
- OQ – Operational qualification (օպերացիոն որակավորում)
- PQ – Performance qualification (շահագործման որակավորում)
- MQ – Mechanical qualification (մեխանիկական որակավորում)
- JP – Japanese pharmacopoeia (Ճապոնական դեղագիրք)
- Eur. Ph. – European Pharmacopoeia (Եվրոպական դեղագիրք)
- BP – British Pharmacopoeia (Բրիտանական դեղագիրք)
- Area – մակերես
- Dissolution – լուծելիություն

ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

Վերաբ Գուրգենի Կիրակոսյան

**ԼՈՒՇԵԼԻՈՒԹՅԱՆ ԹԵՄԱՏԸ՝ ՈՐՊԵՍ
ՆԵՐՔԻՆ ԸՆԴՈՒՆՄԱՆ ԿԱՐԾԻ
ԴԵՂԱԶԵՎԵՐԻ ՈՐԱԿԻ ՀՍԿՄԱՆ
ՑՈՒՑԱՆԻՇ**

**ՈՒՍՈՒՄՆԱՄԵԹՈՂԱԿԱՆ ՁԵՌՆԱՐԿ
«ԴԵՂԵՐԻ ՈՐԱԿԻ ՀՍԿՈՒՄ» ԱՌԱՐԿԱՅԻՑ**

**Համակարգչային ձևավորումը՝ Կ. Չալաբյանի
Կազմի ձևավորումը՝ Ա. Պատվականյանի
Հրատ. սրբագրումը՝ Ա. Գույումջյանի**

**Ստորագրված է տպագրության՝ 12.11.2021:
Չափսը՝ 60x84 ¹/₁₆: Տպ. մամուլը՝ 3.75:
Տպաքանակը՝ 100:**

**ԵՊՀ հրատարակչություն
ք. Երևան, 0025, Ալեք Մանուկյան 1
www.publishing.am**