

**ՊԱՐԱԳԵՏԱՄՈՒ ՊԱՐԿՈՒՃՆԵՐԻ ԿԱՅՈՒՆՈՒԹՅԱՆ ՏՎՅԱԼՆԵՐԻ
ՆԵՐԿԱՅՄՑՈՒՄԸ ԴԵՂԱԶԼԻ ԳՐԱՆՑՄԱՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՈՒՄ**

Վ. Մ. Ղազոյան, Շ. Ա. Աբրահամյան

Երևանի Հայրուսակ Համալսարան
Մուտքագրված է՝ 23.05.23, ընդունված է 24.07.2023

Ամփոփագիր. Պարագետամոլը դասվում է ներկայումս ամենահայտնի դեղերի շարքին: Այն ներառված է ցավազրկողների և հակապիրետիկների, անիլիդների (ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղեր) խմբում: Որպես ցավազրկող միջոց կարող է կիրառվել թեթև և միջին ծանրության ցավերի ժամանակ, ինչպիսիք են գլխացավը, միգրենը, ներալգիան, ատամնացավը, կոկորդացավը և դիսմենորեան (դաշտանային ցավերը): Կիրառվում է նաև ռևմատիկ և մկանային ցավերի սիմպտոմատիկ բուժման, իշիալգիայի, լյումբագոյի, հոդերի այտուցների և շարժունակության դժվարացման դեպքում:

Դեղերի կայունության տվյալները թույլ են տալիս պատկերացում կազմել դեղի պահպանման ժամկետի մասին: Պարագետամոլ պարկուճի կայունության հիմնական դրույթների ուսումնասիրությունը կարևոր է նրանով, որ Հայաստանում այս դեղաձևը գրանցված չէ, հետևաբար անհրաժեշտություն կա հասկանալու գրանցման դեպքում ինչ արդուները է պետք ներկայացնել:

Հիմնաբաներ. Պարագետամոլ պարկուճ, կայունություն, դեղի պահպանման ժամկետ

Ներածություն

Պարագետամոլը ներառված է ցավազրկողների և հակապիրետիկների (ջերմիջեցնողների), անիլիդների (ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղեր) խմբում: Որպես ցավազրկող միջոց կարող է կիրառվել թեթև և միջին ծանրության ցավերի ժամանակ, ինչպիսիք են գլխացավը, միգրենը, ներալգիան, ատամնացավը, կոկորդացավը և դիսմենորեան (դաշտանային ցավերը): Կիրառվում է նաև ռևմատիկ և մկանային ցավերի սիմպտոմատիկ բուժման, իշիալգիայի, լյումբագոյի, հոդերի այտուցների և շարժունակության դժվարացման դեպքում [1]:

Հակացուցված է դեղի նկատմամբ ալերգիկ դրսևորումների, երիկամների և լյարդի ծանր խանգարումների դեպքում [1]:

Ունի մի շարք կողմնակի ազդեցություններ, ինչպիսիք են գլխապտույտը, տախիկարդիան, փորլուծությունը, փորկապությունը, լյարդի ֆերմենտների ակտիվության բարձրացումը, մկանային սպազմերը, ընդհանուր թուլությունը, թերկալիեմիան, էկզանտեման, կրեատինինի քանակության բարձրացումը արյան մեջ [1]:

Նշված կողմնակի ազդեցությունները որպես կանոն առաջ են գալիս դեղի գերդոզավորման հետևանքով:

Ընդհանուր առմամբ ցույց է տրվել, որ թերապևտիկ դեղաչափերով օգտագործման դեպքում Պարագետամոլը լավ է ընդունվում օրգանիզմի կողմից:

Ներկայումս հայտնի են Պարագետամոլ դեղի մի շարք դեղաձևեր, ինչպիսիք են դեղահատերը, պարկուճները, օշարակը, ներքին ընդունման և ներարկման լուծույթները,

մոմիկները և այլն, որոնք տարբեր գեներիկ անուններով հասանելի են դեղագործական շուկայում:

Դեղերի կայունության ուսումնասիրության տվյալների տրամադրման օրինաչափությունների և հիմնական դրույթների ուսումնասիրությունը կարևորվում է նրանով, որ այն թույլ է տալիս պատկերացում կազմել դեղի պահպանման ժամկետի մասին:

Պարացետամոլ պարկուճի կայունության ուսումնասիրության տվյալների տրամադրման օրինաչափությունների և հիմնական դրույթների ուսումնասիրությունը կարևորվում է նրանով, որ Հայաստանում այս դեղաձևը գրանցված չէ, հետևաբար անհրաժեշտություն կա հասկանալու գրանցման դեպքում ինչպիսի արդուներ է պետք ներկայացնել, որոնք կլինեն ընդունելի և կփաստեն դեղի անվտանգության և էֆեկտիվության մասին:

Փորձնական մաս

Ուսումնասիրելով պարզվել է [2], որ նոր դեղաձևի գրանցման համար պետք է օգտվել նույն դրույթներից, որոնք ներկայացվում են նոր դեղի գրանցման համար, այսինքն՝ նոր դեղաձևերի կայունության ապահովման արձանագրությունները, սկզբունքորեն, պետք է համապատասխանեն սկզբնական արտադրանքի կայունության ուղեցույցում պարունակվող առաջարկություններին [3]:

Այնուամենայնիվ, ներկայացման պահին կայունության կրճատված տվյալների բազան (օրինակ՝ արագացված 6 ամսվա տվյալներ և երկարաժամկետ 6 ամսվա տվյալներ ընթացիկ ուսումնասիրություններից) կարող է ընդունելի լինել որոշակի հիմնավորված դեպքերում:

Ուսումնասիրվել է «Գրանցված դեղերի տեղեկատուն» [4], որն իրենից ներկայացնում է ՀՀ-ում գրանցված դեղերի ցանկը: Այստեղ բերվում է տեղեկատվություն դեղի բրենդային և ջեներիկ անունների, դեղաձևի, դոզավորման, արտադրող երկրի, արտադրող ընկերության, գրանցման վավերականության ժամանակահատվածի մասին, ինչպես նաև այն մասին, թե արդյոք տվյալ դեղը պետք է գնվի միայն դեղատոմսով, թե ոչ (OTC):

Փնտրելով N02BE01 ATC կոդով՝ պարզվել է, որ ՀՀ-ում գրանցված են միայն Պարացետամոլի դեղահատերը (Պարացետամոլ-Սոֆառոմա, Պարացետամոլ-Գիգա Փարմ, Պանադոլ-Ադվանս, Պանադոլ, Դեմիֆյու ֆորտե, Էֆֆերալգան, Պառա-Դենկ), օշարակը (Պարացետամոլ-Սոֆարմա, Ցետամոլ), մոմիկները (Էֆֆերալգան, Ցետամոլ, Պանադոլ-Բեյբի, Ցեֆեկոն-Դե), ինչպես նաև ներերակային ներարկման (Ֆելեռաչ, Պատիվա) և ներքին ընդունման լուծույթները (Ցետամոլ, Էֆֆերալգան): Այսինքն՝ «Պարացետամոլ» դեղի պարկուճները ՀՀ-ում գրանցված չեն [4]:

Ուսումնասիրվել է [4]-ը, որտեղից դուրս է բերվել, որ «Պարացետամոլ» պարկուճն ունի հետևյալ առանձնահատկությունները՝

1. Պահման ժամկետ՝ 2 տարի,
2. Պահման պայմաններ՝ 25 °C-ից ոչ բարձր ջերմաստիճան:

Նույն արդյունքներն են տվել նաև [1,2] և [5]-ի ուսումնասիրությունները:

[3]-ից ստացվել են սենյակային ջերմաստիճանում պահվող դեղերի գրանցման ժամանակ կայունության պայմանները: Արդյունքները բերված են աղ. 1-ում:

Աղ. 1: Մենյակային ջերմաստիճանում պահվող դեղերի գրանցման ժամանակ կայունության ուսումնասիրության պայմանները:

Ուսումնասիրություն	Պահպանման պայմանները	Գույքի ներկայացման պահին տվյալների ուսումնասիրության նվազագույն ժամանակահատվածը
Երկարաժամկետ*	25°C ± 2°C/60% ՀԽ ± 5% ՀԽ, կամ 30°C ± 2°C/65% ՀԽ ± 5% ՀԽ	12 ամիս
Միջանկյալ**	30°C ± 2°C/65% ՀԽ ± 5% ՀԽ	6 ամիս
Արագացված	40°C ± 2°C/75% ՀԽ ± 5% ՀԽ	6 ամիս

* Ընկերությունը ինքն է որոշում, թե արդյոք երկարաժամկետ կայունության ուսումնասիրությունները ավելի ճիշտ է/հարմար է կատարել 25°C ± 2°C/60% ՀԽ ± 5% ՀԽ կամ 30°C ± 2°C / 65% ՀԽ ± 5% ՀԽ:

** Եթե 30°C ± 2°C / 65% ՀԽ ± 5% ՀԽ պայմաններն ընտրվել են երկարաժամկետ ուսումնասիրությունների ժամանակ, ապա միջանկյալ ուսումնասիրություններ որպես այդպիսին չեն արվում:

Եթե երկարաժամկետ ուսումնասիրություններն իրականացվում են 25°C ± 2°C/60% ՀԽ ± 5% ՀԽ պայմաններում, և ուսումնասիրությունների ժամանակ փորձարկման 6 ամսվա ընթացքում ինչ-որ պահի տեղի է ունենում որևէ էական փոփոխություն, ապա միջանկյալ ուսումնասիրությունների ժամանակ պետք է իրականացվեն լրացուցիչ փորձարկումներ և գնահատվեն ըստ էական փոփոխությունների չափանիշների: Նախնական հայտը պետք է ներառի միջանկյալ պահպանման պայմաններում 12-ամսյա ուսումնասիրության արդյունքում ստացված առնվազն 6 ամսվա տվյալները [4]:

Ընդհանուր առմամբ, դեղերի համար էական փոփոխություն սահմանվում է որպես՝

1. Քանակական թեստի չափանիշների փոփոխություն 5% - ով՝ իր սկզբնական ցուցանիշի համեմատ, ինչպես նաև կենսաբանական կամ իմունաբանական ընթացակարգերի օգտագործման արդյունավետության չափանիշների անհամապատասխանություն,

2. Ցանկացած տարրալուծման պրոցեսի արդյունք, որը գերազանցում է ընդունելի չափանիշը,

3. Արտաքին տեսքի, ֆիզքիմիական բնութագրերի և ֆունկցիոնալության չափանիշներին անհամապատասխանություն (օրինակ՝ գույն, ֆազերի առանձնացում, կարծրացում, կոնցենտրացիայի փոփոխություն): Այնուամենայնիվ, արագացված ուսումնասիրությունների ժամանակ կարելի է սկսնկալել ֆիզիկական բնութագրերի որոշ փոփոխություններ (օրինակ՝ մոմիկների փափկացում, քուրքների հալեցում),

Կախված դեղաձևից, դեղերի համար էական փոփոխություն սահմանվում է որպես՝

4. pH-ի չափանիշի անհամապատասխանություն,

5. Տարրալուծման չափանիշների անհամապատասխանություն 12 միավոր դեղաչափի համար:

Ուսումնասիրվել են [4]-ում բերված ստանդարտ դրույթները, համաձայն որոնց՝ երկարատև կայունության ուսումնասիրության ժամանակ ընդունելի հաճախականություն է համարվում հետևյալը՝

1. Առաջին տարվա ընթացքում՝ ամեն երեք ամիսը մեկ,

2. Երկրորդ տարվա ընթացքում՝ ամեն վեց ամիսը մեկ,

3. Երրորդ տարվա ընթացքում՝ սարին մեկ:

Արագացված կայունության ուսումնասիրության համար ընդունելի են վեց ամսվա տվյալներ, ամենաքիչը երեք ժամանակահատվածի, որոնց մեջ ներառված են սկզբնական և վերջնական արդյունքները ևս (օրինակ՝ 0, 3, 6-րդ ամիսներին) [3]:

Միջանկյալ կայունության ուսումնասիրության համար ընդունելի են ամենաքիչը չորս ժամանակահատվածի տվյալներ, ներառյալ՝ սկզբնական և վերջնական հատվածները [3]:

Ստացվել են «Պարացետամոլ» պարկուճի կայունության հաճախությունը հնարավոր երեք տիպի փորձարկումների համար: Արդյունքները բերված են աղ. 2-ում:

Աղ. 2: «Պարացետամոլ» պարկուճի կայունության ուսումնասիրման հաճախականությունը բոլոր հնարավոր երեք տիպի փորձարկումների համար:

Ուսումնասիրություն	Ուսումնասիրության հաճախականություն
Երկարաժամկետ	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24-րդ ամիսներին
Միջանկյալ	0, 6, 12, 24-րդ ամիսներին
Արագացված	0, 3, 6-րդ ամիսներին

Որպես սենյակային ջերմաստիճան բերվում են $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ ՀԽ} \pm 5\% \text{ ՀԽ}$ կամ $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ ՀԽ} \pm 5\% \text{ ՀԽ}$ պայմանները՝ կախված, թե տվյալ երկիրը որ տարածաշրջանում է գտնվում [6]: Օրինակ՝ III և IV կլիմատիկ գոնաներում գտնվող երկրների դեպքում (Արաբական Միացյալ Էմիրություններ, Սինգապուր և այլն) պետք է ներկայացնել կայունության տվյալներ՝ որպես երկարաժամկետ կայունության պայման բերելով $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ ՀԽ} \pm 5\% \text{ ՀԽ}$ պայմանները: Այս դեպքում միջանկյալ կայունության տվյալների ներկայացման անհրաժեշտություն չկա:

ՀՀ-ը ներառված չէ III և IV կլիմատիկ գոնաներում գտնվող երկրների ցանկում, հետևաբար ՀՀ-ում դեղի գրանցման համար պետք է որպես երկարատև կայունության ուսումնասիրման պայմաններ ներկայացնել $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ ՀԽ} \pm 5\% \text{ ՀԽ}$, ինչպես նաև ներկայացնել միջանկյալ կայունության ուսումնասիրությունների արդյունքները [6]:

Ուսումնասիրվել է «Պարացետամոլ» պարկուճի ամերիկյան դեղագրքային հոդվածը (USP [7])՝ պարկուճին բնորոշ հատկանիշների նկարագրությունները և սահմանները:

Արդյունքների քննարկում

Հաշվի առնելով [3]-ում բերված սահմանումը էական փոփոխությունների վերաբերյալ և այն համեմատելով «Պարացետամոլ» պարկուճի դեղագրքային հոդվածի հետ [7]՝ որպես էական փոփոխությունների կրիտիկական կետեր ընտրվել են քանակական որոշման և տարալուծման թեստերը:

Քանակական ցուցանիշների տվյալները հաշվվել են՝ ելնելով այն դրույթներից, որ այս թեստի չափանիշների համար էական փոփոխություն է համարվում նախնական արդյունքից 5% շեղումը, իսկ դեղագրքային հոդվածում ընդունելի է 90%-110% սահմանը:

Քանակական որոշման ընդունելի տվյալների սահմանները հաշվարկվել են հետևյալ կերպ՝ հաշվարկվել է սկզբնական թեստի արդյունքի 5%-ը, որը հանվել և գումարվել է սկզբնական թեստի արդյունքի հետ: Ստացվածը համեմատվել է դեղագրքային հոդվածում

Աղ. 4: Պարագետամոլ պարկուճի կայունության ընդունելի չափանիշները 100% սկզբնական արդյունքի դեպքում երկարաժամկետ ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Սկզբնական թեստ	3 ամիս	6 ամիս	9 ամիս	12 ամիս	18 ամիս	24 ամիս
Քանակական որոշում	100%	95-105%	95-105%	95-105%	95-105%	95-105%	95-105%

Աղ. 5: Պարագետամոլ պարկուճի կայունության ընդունելի չափանիշները 110% սկզբնական արդյունքի դեպքում երկարաժամկետ ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Սկզբնական թեստ	3 ամիս	6 ամիս	9 ամիս	12 ամիս	18 ամիս	24 ամիս
Քանակական որոշում	110%	104.5-110%	104.5-110%	104.5-110%	104.5-110%	104.5-110%	104.5-110%

Աղ. 6: Պարագետամոլ պարկուճի կայունության ընդունելի չափանիշները 92 % սկզբնական արդյունքի դեպքում միջանկյալ ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Սկզբնական թեստ	6 ամիս	12 ամիս	24 ամիս
Քանակական որոշում	92%	90-96,6%	90-96,6%	90-96,6%

Աղ. 7: Պարագետամոլ պարկուճի կայունության ընդունելի չափանիշները 102 % սկզբնական արդյունքի դեպքում միջանկյալ ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Սկզբնական թեստ	6 ամիս	12 ամիս	24 ամիս
Քանակական որոշում	102%	96,9-107,1%	96,9-107,1%	96,9-107,1%

Աղ. 8: Պարագետամոլ պարկուճի կայունության ընդունելի չափանիշները 106 % սկզբնական արդյունքի դեպքում միջանկյալ ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Սկզբնական թեստ	6 ամիս	12 ամիս	24 ամիս
Քանակական որոշում	106%	100.7-110%	100.7-110%	100.7-110%

Աղ. 9: Պարագետամոլ պարկուճի կայունության ընդունելի չափանիշները 95 % սկզբնական արդյունքի դեպքում արագացված ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Սկզբնական թեստ	3 ամիս	6 ամիս
Քանակական որոշում	95%	90,25-99,75%	90,25-99,75%

Աղ. 10: Պարագետամոլ պարկուճի կայունության ընդունելի չափանիշները 101 % սկզբնական արդյունքի դեպքում արագացված ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Սկզբնական թեստ	3 ամիս	6 ամիս
Քանակական որոշում	101%	95,95-106,05%	95,95-106,05%

Աղ. 11: Պարագետամոլ պարկուճի կայունության ընդունելի չափանիշները 108 % սկզբնական արդյունքի դեպքում արագացված ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Սկզբնական թեստ	3 ամիս	6 ամիս
Քանակական որոշում	108%	102,06-110%	102,06-110%

Աղ. 12: Պարագետամոլ պարկուճի կայունության ընդունելի չափանիշները տարրալուծման համար Երկարաժամկետ ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Սկզբնական թեստ	3 ամիս	6 ամիս	9 ամիս	12 ամիս	18 ամիս	24 ամիս
Տարրալուծում	Համապատասխանում է դեղագրքային պահանջներին	Համապատասխանում է դեղագրքային պահանջներին	Համապատասխանում է դեղագրքային պահանջներին	Համապատասխանում է դեղագրքային պահանջներին	Համապատասխանում է դեղագրքային պահանջներին	Համապատասխանում է դեղագրքային պահանջներին	Համապատասխանում է դեղագրքային պահանջներին

Աղ. 13: Պարագետամոլ պարկուճի կայունության ընդունելի չափանիշները տարրալուծման համար միջանկյալ ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Սկզբնական թեստ	6 ամիս	12 ամիս	24 ամիս
Տարրալուծում	Համապատասխանում է դեղագրքային հոդվածի պահանջներին	Համապատասխանում է դեղագրքային հոդվածի պահանջներին	Համապատասխանում է դեղագրքային հոդվածի պահանջներին	Համապատասխանում է դեղագրքային հոդվածի պահանջներին

Աղ. 14: Պարագետամոլ պարկուճի կայունության ընդունելի չափանիշները տարրալուծման համար արագացված ուսումնասիրությունների ժամանակ:

Ցուցանիշ	Սկզբնական թեստ	3 ամիս	6 ամիս
Տարրալուծում	Համապատասխանում է դեղագրքային պահանջներին հոդվածի	Համապատասխանում է դեղագրքային պահանջներին հոդվածի	Համապատասխանում է դեղագրքային պահանջներին հոդվածի

Հապավումների ցանկ

ATC-Anatomical Therapeutic Chemical

OTC – over the counter

USP- United States Pharmacopoea

Փրականություն

1. <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/800>

2. <http://pharm.am/index.php/am/>

3. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. The Common Technical Document For The Registration Of Pharmaceuticals For Human Use: Quality – M4Q(R1) Quality Overall Summary Of Module 2 and Module 3: Quality. 2002, 18 p.

4. <https://ich.org/>

5. <https://www.fda.gov/>
6. World Health Organization. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. Annex 10. 2018. 44 p.
7. United States Pharmacopeia, Acetaminophen Capsules, USP 42, page 42.

В. М. Газоян, Ш. А. Абрамян - ДАННЫЕ СТАБИЛЬНОСТИ КАПСУЛ ПАРАЦЕТАМОЛА ПРИ ИХ РЕГИСТРАЦИИ. Парацетамол является одним из самых популярных препаратов. Входит в группу анальгетиков и жаропонижающих, анилидов (нестероидных противовоспалительных средств). Его можно использовать в качестве анальгетика при легких и умеренных болях, таких как головная боль, мигрень, невралгия, зубная боль, боль в горле и дисменорея (менструальные спазмы). Также используется для симптоматического лечения ревматических и мышечных болей, ишиаса, люмбаго, припухлости суставов и затруднений в подвижности. Известен ряд лекарственных форм Парацетамола. Изучение закономерностей стабильности лекарственных средств дает представление о сроке годности лекарства. Изучение закономерностей и основных положений предоставления данных исследования стабильности капсул Парацетамола важна тем, что данная лекарственная форма не зарегистрирована в Армении, поэтому необходимо понять, какие результаты могут быть представлены в о время регистрации.

V. M. Ghazoyan, Sh. A. Abrahamyan - STABILITY RESULTS OF PARACETAMOL CAPSULES DURING THEIR REGULATION PROCESS. Paracetamol is one of the most popular drugs. It is included in the group of analgesics and antipyretics, anilides (non-steroidal anti-inflammatory drugs). It can be used as an analgesic for mild to moderate pain such as headache, migraine, neuralgia, toothache, sore throat and dysmenorrhea (menstrual cramps). Also used for the symptomatic treatment of rheumatic and muscular pains, sciatica, lumbago, joint swelling and difficulty in mobility. Currently, a number of dosage forms are known for Paracetamol. The study of patterns and main findings from drug stability study data provides insight into the shelf life of a drug. The study of the patterns and main provisions of providing data on the stability of Paracetamol capsules is important because this dosage form is not registered in Armenia, so it is necessary to understand what results will be acceptable during the registration process.

Keywords: Paracetamol, stability, the shelf life, registration