Цитиколин 10мг/мл-100мл тарилгын шингэний чанарын үнэлгээ

Г.Мөнхцэцэг[1], Б.Мягмарсүрэн[2], Д.Алимаа[2], Д.Шинэзаяа[1], Д.Буянхишиг[1], Д.Даваадагва[1], Д.Отгонсүрэн[1]

[1]АШУҮИС, Эм зүйн сургууль, Эмийн технологийн тэнхим
[2]"Энхийн шүүдэр" эмийн үйлдвэр
Цахим шуудан: dpt21e308@gt.mnums.edu.mn, Утас: 99996872

Түлхүүр үг:

Аргын баталгаажилт
Тогтвортой чанар
Эндотоксин
Спектрофотометер

Товч утга:

Үндэслэл: ДЭМБ-ын жил тутмын статистик мэдээгээр өндөр хөгжилтэй орнуудад тархины харвалтын үеийн нас баралт нийт үхлийн шалтгааны дотор 13-15 хувийг эзлэн, зүрх судасны өвчин, хорт хавдрын дараа гуравдугаар байранд байгаа болохыг дурджээ.[1] Монгол улсын хувьд тархины харвалт жил тутам дунджаар 100000 хүн амд 290 тохиолдож, үүнээс нас баралт 100000-д 49.0 хүрч байгаа нь цус харвалтаар дэлхийд өндөр өвчлөлтэй орны тоонд хамаарч байгаа бөгөөд сүүлийн жилүүдэд тархины харвалт ихсэх хандлагатай байгаа бөгөөд залуучуудын дунд 20-26 хувийг эзэлж, бусад оронтой харьцуулахад өндөр үзүүлэлттэй байгаа нь эрүүл мэндийн салбарын тулгамдаж буй асуудлын нэг болохын судлаачид онцлон тэмдгэлсэн байна.[4] Цитиколин нь гэмтсэн эдийн эзэлхүүнийг багасгаж, апоптозын механизмд нөлөөлөн, эсийн сөнөрлөөс сэргийлэх төдийгүй тархины цусан хангамжийг сайжруулж, ой санамжаа алдах байдлыг багасган, мэдрэхүйн, сэтгэн бодох ба хөдөлгөөний үйл ажиллаганы алдагдлыг түргэн арилгадаг болохыг судлаачид тогтоосон байна.[6] Манай орны хувьд мэдрэлийн эмгэг өөрчлөлтийн үед хэрэглэх тарилгын эмийн хэлбэрийн дийлэнх хувийг гаднаас импортолж байна. Иймээс уг эмийг дотооддоо чанарын өндөр түвшинд үйлдвэрлэлд нэвтрүүлэх шаардлага тавигдаж байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо. **Зорилго:** Цитиколин 10мг/мл-100мл тарилгын шингэн эмийн хэлбэрийг гарган авах технологи боловсруулан, чанарыг үнэлэх. **Арга, аргачлал:** Цитиколин натрийн агууламжийг спектрофотометрийн аргаар, натрийн болон калийн ионы агууламжийг дөлөн фотометрийн аргаар, кальцийн ионы агууламжийг комплексонометрийн аргаар, нийлбэр хлоридын хэмжээг аргентометрийн морын аргаар, лактатын хэмжээг урвуу титрийн аргаар тус тус тодорхойлов. **Үр дүн:** Цитиколин түүхий эдээс 10 мг/мл хэмжин авч туслах бодисуудыг тохирох хэмжээгээр бэлтгэн зохих дэс дараалалаар найруулан 15000 мл шингэн бэлтгэж, non-PVC савалгаанд савлан 121^{o}C-д 10 минутын турш ус уурын аргаар ариутгаж, Нийт 6 загвар дээжээс S3 загвар нь чанарын үзүүлэлтээрээ бусад загваруудаас илүү тохиромжтой байсан тул уг загвар дээж дээр тогтвортой чанарын судалгааг хийв. Бодит хугацааны болон завсрын нөхцлийн туршилтаар 25±2^{0}C, 30±2^{0}C температур, 30±5%, 65±5% харьцангуй чийгшлийн нөхцөлд 9 ба 6 сарын турш судлахад тогтвортой чанараа хадгалж байв. Дөлөнфотометрийн аргаар натри ионы тооны тодорхойлолт хийх аргын нарийвчлалыг шалгахад стандарт хазайлт 2.0%-иас бага тодорхойлогдож, шаардлага хангаж байна. Спектрофотометрийн аргаар цитиколины тооны тодорхойлолт хийх аргын нарийвчлалыг шалгахад стандарт хазайлт 2.0%-иас бага тодорхойлогдож, шаардлага хангаж байна. Дундаж утгын нарийвчлалын стандарт хазайлт 0.35% ба 1.43% тодорхойлогдож, шаардлага хангаж байна. Харин жиших муруйн корреляцийн коэффициент R2=0.999 байв. Микробиологийн үзүүлэлтээр халууруулах чанар болон ариун чанарыг тодорхойлов. Цитиколин 10мг/мл-100мл тарилгын шингэн нь бактерийн эндотоксины хязгаар хэмжээнээс бага буюу халууруулах чанаргүй байна. Тэжээлт орчинд өсгөвөрлөсөн шинжилгээг 14 хоног өдөр бүр ердийн гэрэлд ажиглахад булингар, тунадас, өнгөр болон ямар нэгэн бактерийн өсөлт үржилт илрээгүй тул тарилгын шингэнийг «Ариун» чанартай байна гэж үзлээ. **Дүгнэлт:** 1. Цитиколин 10мг/мл-100мл тарилгын шингэний S3 загварын Полиолепин non-PVC савалгаатай 3 цуврал бүхий бүтээгдэхүүний тогтвортой чанарыг бодит хугацааны ба завсрын нөхцөлийн туршилтаар химийн болон микробиологийн үзүүлэлтээр үнэлэхэд 9 сарын турш тогтвортой чанараа хадгалж байна. 2. Дөлөнфотометр болон Спектрофотометрийн шинжилгээний аргын баталгаажилтыг Үнэмшилт чанар, Давтагдах чанар, Дундаж утгын нарийвчлал, Шугаман чанар зэргээр үнэлэхэд зөвшөөрөгдөх хэмжээнээс хэтрээгүй буюу тохирч байв. 3. Цитиколин 10мг/мл-100мл тарилгын шингэн нь бактерийн эндотоксины хязгаарын хэмжээнээс хэтрээгүй буюу халууруулах чанаргүй бөгөөд ариун чанартай байгаа нь микробиологийн үзүүлэлтээр шаардлага хангаж байлаа.

Үндэслэл: Тархины харвалт дэлхий дахинд өвчлөл, нас баралтын тэргүүлэгч шалтгаан болж байна. Харвалтын улмаас тахир дутуу болох, хөдөлмөрийн чадвараа алдах, оюун ухаан, хэл яриа, танин мэдэхүйн үйл ажиллагаа буурах, зарим тохиолдолд тэнэгрэлийн байдалд хүрэх ба өвчтөнд урт хугацааны, тасралтгүй өндөр өртөгтэй эмчилгээ шаарддаг болохыг судлаачид онцлон тэмдгэлсэн байна.[5] Цитиколин нь гэмтсэн эдийн эзэлхүүнийг багасгаж, апоптозын механизмд нөлөөлөн, эсийн сөнөрлөөс сэргийлэх төдийгүй тархины цусан хангамжийг сайжруулж, ой санамжаа алдах байдлыг багасган, мэдрэхүйн, сэтгэн бодох ба хөдөлгөөний үйл ажиллаганы алдагдлыг түргэн арилгадаг болохыг судлаачид тогтоосон байна. Цитиколин тархины эдэд түргэн хүрч эсийн бүрхүүлд идэвхтэй нөлөөлөх ба эсийн цитоплазм ба митохондрид фосфолипидийн үйл ажиллагааг идэвхижүүлнэ.[6]

Монгол Улсын хэмжээнд сүүлийн жилүүдэд тархины харвалт ихсэх хандлагатай байгаа бөгөөд 18-44 насны хүн амын 20-26 хувийг эзэлж байгаа нь бусад оронтой харьцуулахад өндөр үзүүлэлттэй байна. Энэ нь эрүүл мэндийн салбарын тулгамдаж буй асуудлын нэг юм. Манай орны хувьд мэдрэлийн эмгэг өөрчлөлтийн үед хэрэглэх тарилгын эмийн хэлбэрийн дийлэнх хувийг гаднаас импортоор оруулж ирж байна. Иймээс дотоодтоо чанартай эм, бэлдмэлийг үйлдвэрлэлд нэвтрүүлэх шаардлага тавигдаж байгаа нь бидний судалгааны үндэслэл болж байна.

Зорилго: Цитиколин 10мг/мл-100мл тарилгын шингэн эмийн хэлбэрийг гарган авах технологи боловсруулан, чанарыг үнэлэх

Зорилт:

1. Цитиколин 100мл тарилгын шингэний тогтвортой чанарыг судлах
2. Шинжилгээний аргын баталгаажилт хийх
3. Тарилгын шингэний микробиологийн үзүүлэлтийг тодорхойлох

Арга, аргачлал:

Цитиколин натрийн агууламжийг спектрофотометрийн аргаар тодорхойлсон аргачлал: 10 мл тарилгын уусмалыг 100 мл хэмжээст колбонд хийж, 0.1 моль/л натрийн гидроксидын уусмалаар сулруулав. Уг уусмалаас 2 мл хэмжин авч, 20 мкг/мл шинжлэх уусмал бэлтгэв. 50 мг цитиколин натри стандарт бодис хэмжин авч, 100 мкг/мл үндсэн уусмалыг бэлтгэж, уг уусмалаас 10 мл авч 0.1 моль/л натрийн гидроксидын уусмалаар сулруулж 20 мкг/мл стандарт уусмал бэлтгэв. Гэрэл шингээлтийг 272 нм-т 0.1 моль/л натрийн гидроксидын уусмалтай харьцуулан үндсэн үйлчлэгч бодисыг таньж, тоон агууламжийг тодорхойлов. Шинжилгээг тус бүр 3-5 удаа давтан хийж, үр дүнг тооцов.

Натрийн болон калийн ионы агууламжийг дөлөн фотометрийн аргаар тодорхойлсон аргачлал: Тогтмол жинтэй болтол хатаасан натрийн хлоридын нунтгаас 0.9 г, калийн хлоридын нунтгаас 0.045 г тус тус жинлэн авч 150 мл-ийн хэмжээт колбонд тус тус хийж тарилгад зориулсан усанд уусгаж, сайтар холив. Бэлтгэсэн уусмалуудаас 5, 5 мл авч 150 мл-ийн хэмжээт колбонд тус тус хийж усаар сулруулав.100 мл-т агуулагдаж буй калийн болон натрийн ионы хэмжээг тодорхойлов.

Кальцийн ионы агууламжийг комплексонометрийн аргаар тодорхойлсон аргачлал: Тарилгын уусмалаас 25 мл шувтан колбонд хийж, 5 мл 0.01 моль/л магнийн сульфатын уусмал, 5 мл аммонийн буфер (pH=10.9) нэмээд эрихром харын холимог индикатор нэмж 0.01молъ/л Трилон-Б /Натрийн эдетат/ уусмалаар хар хөх өнгө үүстэл титрлэв. 1 мл 0.01 моль/л Трилон-Б уусмал нъ 0.0004 г Кальцийн ионтой шүтэлцэнэ.

Нийлбэр хлоридын хэмжээг аргентометрийн морын аргаар тодорхойлсон аргачлал: Тарилгын уусмалаас 5 мл-г шувтан колбонд хийж 10 мл тарилгад зориулсан ус 2-3 дусал калийн хромат (K_2CrO_4)-ын индикатор нэмээд 0.1 моль/л мөнгөний нитрат ($AgNO_3$)-ын уусмалаар улбар шар өнгөтэй болтол титрлэв. 1 мл 0.1 моль/л Мөнгөний нитратын уусмал 0.0035453г хлорын ионтой шүтэлцэнэ.

Лактатын хэмжээг урвуу титрийн аргаар тодорхойлсон аргачлал: Тарилгын уусмалаас 10 мл хэмжин авч 25 мл калийн дихромат $K_2Cr_20_7$ (0.01667 моль/л) уусмал, 15 мл сулруулсан хүхрийн хүчил нэмээд 20 минут усан банн дээр халаав. Хөргөөд 2.5 г калийн иодид нэмж сайтар таглаад харанхуй газар 10 минут байлгаад 10 мл тарилгад зориулсан ус нэмж, 0.1 моль/л Натрийн тиосульфатаар титрлэв. 1 мл цардуулын уусмал нэмж хөхөөс номин ногоон өнгө үүстэл титрлэв. Зэрэгцээ титрлэлт явуулав.

Үр дүн:

1. Цитиколини 100мл тарилгын шингэн эмийн тогтвортой чанарыг тодорхойлсон үр дүн: Цитиколин 10мг/мл-100мл тарилгын шингэний найрлага дахь үндсэн үйлчлэгч бодис болон туслах бодисуудыг өөр өөр харьцаагаар бэлтгэж, non-PVC болон шилэн савалгаанд савлан 121^0C-д 10 минут, 121^0C-д 30 минутын турш ус уурын аргаар тус тус ариутган бэлтгэж, 25^0C±2^0C хэмд, харьцангуй чийглэгийн 60%±5% нөхцөлд хадгалж, химийн болон микробиологийн шалгууруудаар чанарын хяналтыг хийв. Нийт 6 загвар дээжээс S1, S4 загвар нь тунгалаг бус шаргал өнгөтэй байлаа. S2 загвар нь химийн шинжилгээнд чанарын шаардлага хангасан боловч тогтвортой байдлын судалгаанд чанарын шаардлага хангаагүй. S3 загвар нь чанарын үзүүлэлтээрээ бусад загваруудаас илүү тохиромжтой байсан тул уг загвар дээж дээр тогтвортой чанарын судалгааг хийв. (Зураг 1)



Зураг 1. Полиолепин non-PVC савалгаатай Цитиколин 10мг/мл-100мл тарилгын шингэн

Цитиколин 10мг/мл-100мл тарилгын шингэний тогтвортой чанарыг тогтоохын тулд 25±2^{0}C, 30±2^{0}C нөхцөл, 30±5%, 65±5^{0}C харьцангуй чийгшилд хадгалж буй Полиолепин non-PVC савалгаатай T06501, T06502, T06503 цувралын дугаартай тарилгын шингэний бодит хугацааны туршилтаар үр дүнг тодорхойлоход химийн шинжилгээний үр дүн нь 9 сарын турш тогтвортой байна (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. Бодит хугацааны туршилтаар тарилгын шингэний үндсэн болон туслах бодисын агуулгыг харьцуулан тогтоосон дүн

Цувралын дугаар	Бодисын нэр	0 сар	3 сар	6 сар	9 сар	Дундаж
T06501	Цитиколин натри	0.0107	0.0106	0.0107	0.0104	0.0106
	Натрийн ион	0.00308	0.00305	0.00306	0.00311	0.003075
	Калийн ион	0.000205	0.00020	0.000194	0.000203	0.0002005
	Кальцийн ион	0.0000763	0.0000715	0.0000715	0.0000731	0.0000731
	Нийт хлорид	0.00398	0.00391	0.00398	0.00412	0.0039975
	Лактат	0.00253	0.00239	0.00240	0.00239	0.0024275
T06502	Цитиколин натри	0.0107	0.0104	0.0106	0.0107	0.0106
	Натрийн ион	0.00308	0.00305	0.00306	0.00311	0.003075
	Калийн ион	0.000205	0.000194	0.000194	0.000203	0.000199
	Кальцийн ион	0.0000731	0.0000715	0.0000715	0.0000715	0.0000719
	Нийт хлорид	0.00398	0.00398	0.00384	0.00405	0.0039625
	Лактат	0.002507	0.00239	0.00245	0.00239	0.0024342
T06503	Цитиколин натри	0.0107	0.0104	0.0105	0.0105	0.010525
	Натрийн ион	0.00308	0.00305	0.00306	0.00311	0.003075
	Калийн ион	0.000205	0.00020	0.000194	0.000203	0.0002005
	Кальцийн ион	0.0000763	0.0000735	0.0000715	0.0000715	0.0000732
	Нийт хлорид	0.00405	0.00391	0.00384	0.00405	0.0039625
	Лактат	0.00253	0.00231	0.00245	0.00242	0.0024275

Полиолепин non-PVC савалгаатай T06501, T06502, T06503 цувралын дугаартай тарилгын шингэний уусмалыг завсрын нөхцлийн туршилтаар 6 сарын турш судлахад тогтвортой чанараа хадгалж байв (Хүснэгт 2).

Хүснэгт 2. Завсрын нөхцөлийн туршилтаар тарилгын шингэний үндсэн болон туслах бодисын агуулгыг харьцуулан тогтоосон дүн

Цувралын дугаар	Түүхий эдийн нэр	0 сар	3 сар	6 сар	Дундаж
T06501	Цитиколин натри	0.0108	0.0107	0.0107	0.010733333
	Натрийн ион	0.00307	0.00308	0.00311	0.003086667
	Калийн ион	0.000226	0.000206	0.000214	0.000215333
	Кальцийн ион	0.000763	0.000731	0.000763	0.0000752
	Нийт хлорид	0.00405	0.00398	0.00412	0.00405
	Лактат	0.00245	0.00253	0.00236	0.002446667
T06502	Цитиколин натри	0.0106	0.0106	0.0102	0.010466667
	Натрийн ион	0.00307	0.00308	0.00311	0.003086667
	Калийн ион	0.000222	0.000206	0.000205	0.000211
	Кальцийн ион	0.0000739	0.0000731	0.0000715	0.0000728
	Нийт хлорид	0.00398	0.00398	0.003405	0.003788333
	Лактат	0.002535	0.00236	0.002395	0.00243
T06503	Цитиколин натри	0.0107	0.0105	0.0107	0.010633333
	Натрийн ион	0.00307	0.00308	0.00311	0.003086667
	Калийн ион	0.000222	0.000198	0.000214	0.000211333
	Кальцийн ион	0.0000763	0.0000715	0.0000763	0.0000747
	Нийт хлорид	0.000412	0.000405	0.000405	0.000407333
	Лактат	0.002535	0.00242	0.002395	0.00245

2. Багажийн шинжилгээний аргын баталгаажилт хийсэн дүн: Цитиколин натрийн агууламж (БНХАУ-ын Kaiping Genuine Biochemical Pharmaceutical Co., Ltd-ийн 99.5% цэвэршилттэй стандарт бодис ашиглан)-ийг спектрофотометр (Mettler Toledo UV7) багажаар, натрийн ионы агууламжийг дөлөнфотометр (Sherwood Flame Photometer-410, Na 0-10^{-5}г/мл) –ээр үнэмшилт чанар, нарийвчлал (Давтагдах чанар, Дундаж утгын нарийвчлал), шугаман чанарыг тус тус тодорхойлсон (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. Багажийн шинжилгээний аргын баталгаажилт хийсэн дүн

Үзүүлэлт	Натри	Цитиколин	Зөвшөөрөгдөх хэмжээ	Тохирсон эсэх
Үнэмшилт чанар- Accuracy	0%, 0.78% 1.28%	0.38%, 0.54% 0.15%	RSD % <2	тохирсон
Давтагдах чанар- Repeatability	1.6%	0.35%	RSD % <2	тохирсон
Дундаж утгын нарийвчлал- Intermediate precision	1.43%	0.35%	RSD % <2	тохирсон
Шугаман чанар-Linearity	R^2-0.9996	R^2-0.999	R^2 <1	тохирсон

Дөлөнфотометрийн аргаар натри ионы тооны тодорхойлолт хийх аргын нарийвчлалыг шалгахад харьцангуй стандарт хазайлт 2.0%-иас бага байгаа нь шаардлага хангаж байна. Спектрофотометрийн аргаар цитиколины тооны тодорхойлолт хийх аргын нарийвчлалыг шалгахад харьцангуй стандарт хазайлт 2.0%-иас бага гарч, шаардлага хангаж байна. Дундаж утгын нарийвчлалыг тодорхойлоход харьцангуй стандарт хазайлт 0.35% ба 1.43% гарч, шаардлага хангасан. Жиших муруйн корреляцийн коэффициент R2=0.999 байсан нь шугаман хамааралтай байгааг баталж байна.

3. Тарилгын шингэний микробиологийн үзүүлэлтийг тодорхойлсон үр дүн:

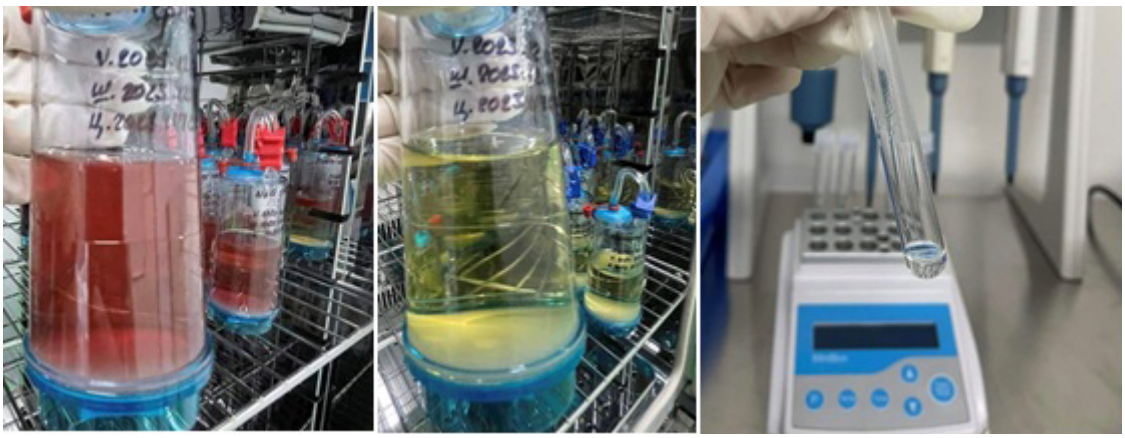
- Бактерийн эндотоксиныг Лал сорилын аргаар тодорхойлсон дүн: Тарилгын шингэний бактерийн эндотоксины зөвшөөрөгдөх дээд хэмжээ 0.5 ЭН/мл, эмийн тун 10 мг/мл, лизат урвалжийн мэдрэг чанар 0.25 ЭН/мл-ыг тоон утгад үндэслэн хамгийн их сулруулалтыг тооцов. Шинжилж буй бэлдмэлийг болгоомжтой хольж 37±1^{0}С температурт 60 минутын турш чичиргээ доргионоос хамгаалан тавьж, шинжилгээ хийв (Хүснэгт 4).

Хүснэгт 4. Бактерийн эндотоксиныг тодорхойлсон дүн

Уусмал	Анхдагч уусмал	Шинжилж буй уусмал дахь эндотоксины концентраци	Давталтын тоо	Үр дүн
A	Шинжилж буй уусмал	Дээж 0.1мл+лизат урвалж (0.1мл)	5	-
B	2λ стандарт эндотоксин агуулсан шинжилж буй уусмал	Дээж 0.05мл+стандарт эндотоксин(2λ) 0.05мл +лизат урвалж (0.1мл)	5	+
C	2λ стандарт эндотоксин агуулсан ЛАЛ сорилын ус	Лизат ус (0.05мл)+лизат урвалж (0.05мл)+стандарт эндотоксин (0.1мл)	5	+
D	ЛАЛ сорилын ус	Лизат ус (0.1мл)+лизат урвалж (0.1мл)	5	-

Хүснэгт 4-өөс харахад B болон C уусмал нь эерэг үр дүн, A болон D уусмал сөрөг үр дүн гарч шинжилж буй дээж буюу цитиколин 10мг/мл-100мл тарилгын шингэн нь бактерийн эндотоксины хязгаар хэмжээнээс бага буюу шаардлагад нийцэж байна.

- Ариун чанарыг мембран шүүлтүүрийн аргаар тодорхойлсон дүн: Тарилгын шингэнийг ариун чанарын иж бүрдэл (Steritailin НТУ Sterility Test System)-ийг ашиглан сонгон авч, улаан ба хөх өнгийн хавхалгатай хос сав тус бүрд 100 мл-ийг мембран шүүлтүүрээр шүүж, улаан өнгийн хавхалгатай саванд 100 мл Тиогликолатын шөл, цэнхэр өнгийн хавхалгатай саванд 100 мл Соев-казейны шөл тэжээлт орчныг тус тус нэмэв. Тиогликолатын шөл тэжээлт орчин бүхий савыг 30-35^{0}С-н, Соев-казейны шөл тэжээлт орчин бүхий савыг 20-25^{0}С-н температурт 14 хоног өсгөвөрлөв. Үүнтэй зэрэгцүүлэн дээрх 2 тэжээлт орчноос хуруу шилэнд хийж тус тусын температурт сөрөг хяналт болгон тавив. Тэжээлт орчинд өсгөвөрлөсөн шинжилгээг 14 хоног өдөр бүр ердийн гэрэлд ажиглахад булингар, тунадас, өнгөр болон ямар нэгэн бактерийн өсөлт үржилт илрээгүй тул тарилгын шингэнийг “Ариун» чанартай байна гэж үзэв (Зураг 2).



Зураг 2. Лал сорилын арга болон Ариун чанар тодорхойлох мембран шүүлтүүрийн аргаар тодорхойлсон шинжилгээний үр дүн

Хэлцэмж: Цитиколин тарилгын шингэнийг цөөнгүй судлагаанд дурьдсан байдаг. БНХАУ-ын эрдэмтэн Changzhou (2011) нар цитиколин тарилгын уусмалын найрлага дахь бодисуудад нөлөөлж буй хүчин зүйлсийг тогтоох, бүтээгдэхүүний тогтвортой байдлыг хангах зорилгоор хийсэн судалгаагаар нэг хольцын дээд хэмжээ нь ариутгалын температур болон ариутгах хугацаатай шууд пропорциональ хамааралтай байна гэжээ.[8] Мөн бидний судалгаагаар пропорциональ хамааралтай гарсан нь дээрхи судалгаатай дүйж байна.

БНХАУ-ын эрдэмтэн Xiao Jing (2014) нарын судалгаагаар ариутгалын температур, хугацаа нь дээжинд агуулагдах бодисуудын хэмжээнд ихээхэн нөлөөлдөг ба ариутгалын процессыг сонгохдоо ариутгалын үр ашиг, ариутгалын чанарыг сайжруулахын зэрэгцээ эмийн тогтвортой байдлыг анхаарч үзэх хэрэгтэйг тодорхойлсон байдаг. Уг судалгаанд 121^0C-т 8 минутын турш ариутгана. Эсвэл 115^0C-т 30 минут ариутгахад ариутгалын шаардлага үндсэндээ хангагдана гэж үзсэн байна.[11]

Ихэнх Үйлдвэрлэгчид 121ºC-т 15 минут эсвэл 30 минутын турш ариутгах процессыг ашигладаг бөгөөд энэ нь хэт халуун ураар ариутгах үйл явц гэж үзжээ.[9] Бидний судалгаагаар non-PVC савалгаанд савлан 121^0C-д 10 минутын турш ус уурын аргаар ариутган бэлтгэсэн цитиколин 10 мг/мл-100 мл тарилгын шингэний тогтвортой байдлын судалгааг бодит хугацааны туршилтаар бүтээгдэхүүний үндсэн үйлчлэгч бодис болох цитиколин натри Т06501, Т06502, Т06503 дээжүүдэд тус тус тодорхойлоход 0.0106 г/мл, 0.0106 г/мл, 0.0105 г/мл агууламжтай, завсрын нөхцөлийн туршилтаар хийж гүйцэтгэхэд 0.0107 г/мл, 0.0104 г/мл, 0.0106 г/мл, байв. Энэхүү судалгаатай харьцуулж үзэхэд бидний хийж буй тарилгын шингэн нь тогтвортой байдлын чанарын шаардлага хангаж байна.

Судлаач Sanjay Surani (2010) нар цитиколины натрийн тооны тодорхойлолтыг спектрофотометрийн аргаар 272 нм-т судлахад шугаман чанар 0.9983, сэргээгдэх утга 99.90% (+0.50) байсан.[3] Бидний судалгаагаар шугаман чанар 0.999%, сэргээгдэх утга 100.3% байгаа нь дээрхи арга зүйгээр тооны анализ хийсэн дүнтэй дүйж байна.

Дүгнэлт:

1. Цитиколин 10мг/мл-100мл тарилгын шингэний S3 загварын Полиолепин non-PVC савалгаатай 3 цуврал бүхий бүтээгдэхүүний тогтвортой чанарыг бодит хугацааны ба завсрын нөхцөлийн туршилтаар химийн болон микробиологийн үзүүлэлтээр үнэлэхэд 9 сарын турш тогтвортой чанараа хадгалж байна.
2. Дөлөнфотометр болон Спектрофотометрийн шинжилгээний аргын баталгаажилтыг Үнэмшилт чанар, Давтагдах чанар, Дундаж утгын нарийвчлал, Шугаман чанар зэргээр үнэлэхэд зөвшөөрөгдөх хэмжээнээс хэтрээгүй буюу тохирч байв.
3. Цитиколин 10мг/мл-100мл тарилгын шингэн нь бактерийн эндотоксины хязгаарын хэмжээнээс хэтрээгүй буюу халууруулах чанаргүй бөгөөд ариун чанартай байгаа нь микробиологийн үзүүлэлтээр шаардлага хангаж байлаа.

Ном зүй:

1. *Julio J Secades[1], Joes Luis Lorenzo, Citicoline : pharmacological and clinical review, 2006*
2. *Maha M Abdelrahman 1 2, Amal B Ahmed 2, Mahmoud A Omar 3 4, Sayed M Derayea 3, Nada S Abdelwahab,Development and validation of stability indicating chromatographic methods for simultaneous determination of citicoline and piracetam*
3. *Sanjay Surani, Ritu Kimbahune*, Prachi Kabra, Urmila G. H,Spectrophotometric Determination of Citicoline Sodium in Pure Form and Pharmaceutical Formulation.2010*
4. *Jin Li Qin, Ye Deng Feng. Improved preparation of citicoline sodium injection. Jiangsu Animal Husbandry Veterinary College Taizhou Meitong Pharmaceutical Company Limited Taizhou 225300.China 2020*
5. *Zou Hao, Jiang Xuetao, Gao Shen. Determination of substances in citicoline sodium glucose injection by ion-paired HPLC.*
6. *Liu Weina, Zhang Meilan, Liu Min, Li Ying, Wu Haiyan. Study on the stability of phenolic acids in the compatibility of Danhong injection and citicoline sodium injection. CLC number: R284.1 Document identification code: B Article number: 1008-0805 (2009) 05-1162-02*
7. *Application of Citicoline in Neurological Disorders: A Systematic Review Patryk Jasielski, Faustyna Pi ˛edel, Mikołaj Piwek, Agata Rocka, Véronique Petit and Konrad Rejdak Department of Neurology, Medical University of Lublin, 20-059 Lublin, Poland; faustyna.piedel@gmail.com (F.P.); miki2398@gmail.com (M.P.); agatarocka2@gmail.com (A.R.); vpetit@onet.pl (V.P.); konrad.rejdak@umlub.pl (K.R.) * Correspondence: patryk.jasielski111@gmail.com Received: 5 August 2020; Accepted: 9 October 2020;*

Published: 12 October 2020

8. *Changzhou, Jiangsu. Factors Affecting Related Substances of Citicoline Sodium Injection. Chen Xujing Changzhou Pharmaceutical Factory Co., Ltd., 213018. 2011.04.404 Article number: 1006-1959(2011)-04-1576-02*
9. *ZHAO Ming,GAO Jin,JI Yang, SHEN Juan, LIU Jun, QI Bing-Jie, CHENG Yang, ZHAO Chun-Jie. Determination of Related Substances of Citicoline Sodium Injection by High Performance Liquid Chromatography. School of Pharmacy,Shenyang Parmaceutical University,Shenyang 110016,China. CLC number: R927. 11 Document identification code: A Article number: 1005-1678 (2012) 04-0385-04*
10. *Ouyang Jiehu Li Zishan Li Ruilian. Determination of Citicoline Sodium Injection by Dynamic Turbidimetry. Hunan Institute of Food and Drug Inspection, Changsha. (2013).*
11. *XiaoJing,PanZhenyu*,LiRuilian,HeXiaoyanandLiRongwei. Influences of Different Sources of Raw Meaterial sand Sterilization Processeson Related Substancesin Citicolin Sodium Injection. Huanan Institute for Food and drug Control Changsha 410001.2014*
12. *XIAOGui-nan,CHENG Zhao-hui,SUN Qing-ping. Rapid detection of bacterial endotoxinsin citicoline sodium injection by Molischmethod. Guangdong Institute for Food and Drug Control,Guangdong Guangzhou 510180,China.*
13. *Tian Haiyan,Liu Juan,Liu Weibin,Liu Honghai. Determination of Free Choline in Citicoline in Citicoline Sodium API and its Injection by Ion Chromatograph. Dezhou Center for Food and Drug Control. Shandong Dezhou 253015 China.2020*
14. *Chinese Pharmacopoeia - 2010. p. 488-490*
15. *Монгол улсын үндэсний фармакофей. Анхдугаар хэвлэл. УБ 2011. х. 470-473*
16. *Микробиологийн дээж бэлтгэх арга. MNS-5194:2002*
17. *Эмийн идэвхт бодис ба эмийн тогтвортой чанарын судалгаанд тавих ерөнхий шаардлага. MNS 6439:2014*

Research on the production technology of citicoline 10mg/ml-100ml injection liquid

Munkhtsetseg G[1], Myagmarsuren B[2], Alimaa D[2], Shinezaya D[1], Buyankhishig D[1], Davaadagva D[1], Otgonsuren D[1]

[1]Department of Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy, MNUMS
[2]Enkhiin Shuuder Co.,Ltd
E-mail: dpt21e308@gt.mnums.edu.mn, Tel: +976-99996872

Background: Mongolia has one of the highest rates of stroke with annual incidence of 290 per 100,000 population and higher prevalence stroke caused death occurring 49.0 per 100,000 population. In the developed countries, cerebral infarction accounted for 87% of all stroke cases. In Mongolia, the incidence of brain infarction and intracerebral hemorrhage ratio is 1:1 thereby showing inadequate control of hypertension and insufficient preventive measures against stroke. In our country, the majority of injectable drugs used in neurological disorders treatment are imported. Therefore, there is a urgent need to introduce high quality domestic drug production in our country.

Aim: Aim of this study is to develop technology for extracting injectable solution of Citicoline 10mg/ml-100ml and evaluate the quality of injection.

Materials and Methods: We determined sodium content of citicoline with spectrophotometric method, sodium and potassium ion content with flame photometric method, calcium ion content with complexonometric method, total chloride amount with argentometric MOR method, lactate amount with reverse titration method.

Results: We measured 10mg/ml of citicoline from raw materials and added appropriate amount of excipients in appropriate order, prepared 15000ml of solution, packed in non-PVC packaging, steamed 10 minutes at 121^{0}C. Within the 6 samples model S3 was proven to be more suitable than other models in terms of quality, so a consistent qualitative study was conducted on this sample. Stored at 25±2^{0}C, 30±2^{0}C temperature, 30±5%, 65±5% relative humidity, it maintained its stable quality at 9 and 6 months of real-time and intermediate conditions testing. When sodium ion content was determined by flame photometric method, relative standard deviation of less than 2.0% thus meeting standard criteria. Citicoline quantity was determined by spectrophotometric method relative standard deviation was less than 2.0% which also met requirement criteria. Relative standard deviations of 0.35% and 1.43% were obtained in determining the accuracy of the mean value, which was within appropriate range. The correlation coefficient of the standard curve was R2=0.999, confirming the linear association. Sterile and febrile quality was measured with microbiology assessment. Bacterial endotoxin of Citicoline 100 mg/ml-1000 ml injection solution was lower than allowed limit. There was no sediment, murkiness or sign of bacterial growth detected during 14 days in culture medium under normal light thus conclude that our injectable solution as sterile.

Conclusions:

1. 3 series of S3 model Citicoline 10mg/ml-100ml injectable liquid with Polyolepin non-PVC packaging has maintained its stable quality for 9 months when evaluated by chemical and microbiological indicators in real-time and intermediate conditions tests.
2. When evaluated in terms of precision, repeatability, precision of the mean value, and linearity with validation of the flame photometric and spectrophotometric analysis methods product did not exceed acceptable limits.
3. Citicoline 10mg/ml-100ml injection liquid does not exceed the limit of bacterial endotoxin and was sterile thus meeting the requirements of microbiological parameters.

Keywords: Method validation, Quality of consistency, Endotoxin, Spectrophotometr