ДИКЛОМОН РЕТАРД 100 МГ УРТАСГАСАН ҮЙЛДЭЛТЭЙ ШАХМАЛ ЭМИЙН УУСАЛТЫН ХАРЬЦУУЛСАН СУДАЛГАА

Г.Мөнгөнтуул[1], Б.Энхзаяа[1], Д.Өлзийдулам[1], С.Пүрэвсүрэн[2], Л.Хүрэлбаатар[1]

[1]Моносфарм ХХК
[2]АШУҮИС, Эм зүйн сургууль
munguntuul@monos.mn

Түлхүүр үг:
Биоэквивалент чанар, адил ба ялгаатай байдлын хүчин зүйл.

Товч утга: Дикломон ретард 100 мг уртасгасан үйлдэлтэй шахмалын эмийн бодисын уусалтыг Америкийн Нэгдсэн Улс (АНУ)-ын (USP 32-NF 27) фармакопейн аргаар in vitro орчинд тодорхойлов. Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллага (ДЭМБ)-ын зөвлөмжийн дагуу А ба Б жагсаалтын шалгуур үзүүлэлтийг хангасан Новартис эмийн үйлдвэрийн Вольтарен ретард 100мг, Денкфарм эмийн үйлдвэрийн Диклоденк ретард 100мг шахмал эмүүдийг харьцуулах бүтээгдэхүүн болгон сонгон авав. Шахмал эмүүдийн уусалтын зураглалыг гаргаж, адил болон ялгаатай байдлын хүчин зүйлийг харьцуулан тогтооход Вольтарентай харьцуулахад f_2=66.4, f_2=8.5, Диклоденктэй харьцуулахад f_2=57.7, f_2=14.6 байна.

Үндэслэл: Сүүлийн жилүүдэд цусан дахь эмийн идэвхт бодисын концентрацийг эмчилгээний хамгийн тохиромжтой түвшинд барихын тулд эмийн бодисыг хяналттайгаар урьдчилан тогтоосон хэмжээгээр зохицуулалттай чөлөөлдөг уртасгасан үйлдэлтэй шахмал эмийн хөгжүүлэлтийг ихээр хийх болсон. Уртасгасан үйлдэлтэй шахмал нь эмчлүүлэгчийн эм уух тунгийн давтамжийг багасгах, цусан дахь эмийн бодисын концентрацийн хэлбэлзлийг багасгаснаар гаж нөлөөг багасгах, үр дүнг сайжруулах зэрэг эмнэлзүйн олон давуу талыг бий болгодог [1].

Диклофенак натри нь стероид бус бүтэцтэй үрэвслийн эсрэг эм бөгөөд урт хугацааны эмчилгээнд өргөн хэрэглэдэг. Хагас задралын хугацаа багатай, ходоод гэдэсний замд гаж нөлөө үүсгэх өндөр эрсдэлтэй тул уртасгасан үйлдэлтэй шахмал эмийн хэлбэрээр хэрэглэх нь илүү зохимжтой байдгийг аль хэдийн тогтоосон байна [1].

Диклофенак натри нь биофармацийн ангиллын системийн 2-р ангилал (BCS, Class II)-д хамаарагддаг муу уусдаг, сайн нэвчдэг эмийн бодис юм. Ялангуяа муу уусдаг эмийн бодисын хувьд биоэквивалент чанарыг анхны эмтэй харьцуулан судлах нь эмчилгээний адил үр дүнтэйг батлах чухал ач холбогдолтой [2, 3].

ДЭМБ-аас ижил нэрийн олон эх үүсвэрт ерөнхий нэршлийн эм нь чанар, аюулгүй байдал, эмчилгээний идэвхийн хувьд харьцуулах бүтээгдэхүүнтэй (comparator product) адил байхыг зөвлөмж болгодог. Тухайн орны Эмийн зохицуулалтын байгууллага харьцуулах бүтээгдэхүүний жагсаалтыг гаргах ёстой байдаг. Хэрэв ийм жагсаалт байхгүй бол ДЭМБ-ын зөвлөмжийн дагуу А ба Б жагсаалт дахь эмээс сонгоно [2, 8].

Эмийн эмчилгээний эквивалент адил чанарыг хэд хэдэн аргаар тодорхойлдогоос эмийн үйлдвэрт in vitro уусалтын харьцуулах аргыг өргөн хэрэглэдэг [2]. Эмийн бодисын уусалт ойролцоо эсэхийг загвараас үл хамааралт математик тооцооллын аргачлалаар тогтоох нь илүү үр дүнтэй байдаг [4, 6].

Зорилго: Дикломон ретард 100 мг шахмал эмийн биоэквивалент чанарыг in vitro уусалтын аргаар харьцуулах бүтээгдэхүүнтэй харьцуулан судлах.

Зорилт:

1. Дикломон ретард уртасгасан үйлдэлтэй шахмал эмийн уусалтыг харьцуулах бүтээгдэхүүнүүдтэй харьцуулан АНУ-ын фармакопейн аргаар тодорхойлох
2. Уусалтын үр дүнд статистик боловсруулалтыг хийж, адил (similarity factor, f2) болон ялгаатай (difference factor, f1) байдлын хүчин зүйлийг тогтоох

Судалгааны материал, арга зүй:

1. Материал: Судалгаанд Монос эмийн үйлдвэрт үйлдвэрлэсэн Дикломон ретард 100 мг шахмал эм, харьцуулах бүтээгдэхүүнээр Новартис үйлдвэрийн Вольтарен ретард 100 мг, Герман улсын Денкфарм эмийн үйлдвэрийн Диклоденк ретард 100 мг шахмал эмүүдийг ашиглав [7, 8, 9].

Шахмал эмээс уусан эмийн идэвхт бодисын хэмжээг Sigma Aldrich үйлдвэрийн 98.46%-ийн цэвэршилттэй Диклофенак натрийн стандарт бодистой харьцуулан спектрофотометрийн аргаар тодорхойлов.

2. Эмийн бодисын уусалт тодорхойлох арга: АНУ-ын (USP 32-NF 27) фармакопейн аргачлалын дагуу сэлүүрт холигч багажийг ашиглан 900 мл pH=7.5 бүхий 0.05М-ийн фосфатын буферийн орчинд 50 эрг/мин хурдтай уусалтыг явуулж, 12 цагийн турш цаг тутамд

дээж авч, ууссан бодисын хэмжээг спектрофотометрийн аргаар тодорхойлов [5].

Уусалт тодорхойлоход сэлүүрэн холигч бүхий RC-8DS маркийн уусалтын багаж болон CE3041 спектрофотометрийн багажийг ашиглав.

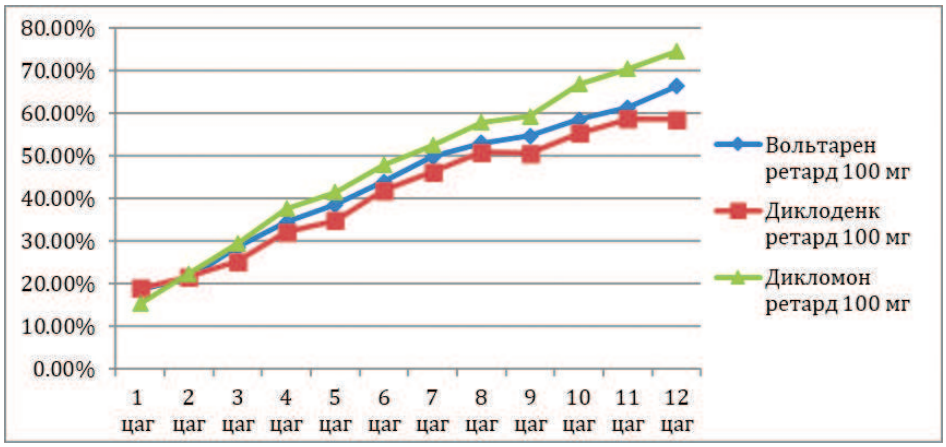
1. Эмийн бодисын уусалтын адил ба ялгаатай байдлыг тогтоох арга: Уусалтын адил ба ялгаатай байдлыг дараах дараах томьёог ашиглан тогтоов [1, 4].

$$f1= \{[\Sigma\ t=1n\ |Rt-Tt|] / [\Sigma\ t=1n\ Rt]\} \times 100$$

$$f2=50+\log\{[1+(1/n)\Sigma t=1*n(Rt-Tt)2]-0.5*100\}$$

Энд: f_2-адил байдлын хүчин зүйл, f_2- ялгаатай байдлын хүчин зүйл, n- хугацааны цэгийн тоо, Rt- харьцуулах бүтээгдэхүүний t хугацаанд ууссан дундаж хувь, Tt- шинжилж буй бүтээгдэхүүний t хугацаанд ууссан дундаж хувь

Судалгааны ажлын үр дүн: Эмийн бодисын уусалтыг *in vitro* аргаар тодорхойлж, уусалтын зураглалыг зураг 1-д үзүүлэв. Зураг 1-ээс харахад эмийн бодисын уусалт нь Дикломон ретардын хувьд 2 цагт 22.4%, 4 цагт 37.7%, 8 цагт 57.9%, 12 цагт 74.6 % байна.



Зураг 1. Эмийн бодисын уусалтын зураглал

Дикломон ретард шахмалын уусалтын зураглалын адил ба ялгаатай байдлын хүчин зүйлийг математик загварчлалаар тооцоолон үр дүнг хүснэгтэд харуулав.

Хүснэгт 1. Дикломон ретард шахмал эм болон харьцуулах бүтээгдэхүүний уусалтын зураглалын адил ба ялгаатай байдлын хүчин зүйлийг тодорхойлсон үр дүн

Харьцуулалт	/(Rt-Tt)/	(Rt-Tt)²	Адил байдлын хүчин зүйл, f_2	Ялгаатай байдлын хүчин зүйл, f_1
Вольтарен ретард: Дикломон ретард	45	251.76	66.4	8.5
Диклоденк ретард: Дикломон ретард	72.3	580.61	57.7	14.6

Хүснэгт 1-ээс харахад Дикломон ретард шахмал эмийн уусалтын зураглалыг Вольтарентай харьцуулахад адил байдлын хүчин зүйл нь f_2=66.4, ялгаатай байдлын хүчин зүйл нь f_1=8.5, Диклоденктэй харьцуулахад адил байдлын хүчин зүйл нь f_2=57.7, ялгаатай байдлын хүчин зүйл нь f_1=14.6 байна.

Хэлцэмж: АНУ-ын *(USP 32-NF 27)* фармакопейн Диклофенак натрийн уртасгасан үйлдэлтэй шахмалын уусалт нь 2 цагт 22-42%, 4 цагт 34-61%, 8 цагт 52-82% байх ёстой байдаг [5]. Уусалтын судалгааны үр дүнд адил байдлын хүчин зүйл нь f_2=50-100, ялгаатай байдлын хүчин зүйл нь f_1=0-15 байвал уусалтын зураглалын муруйг адил хэмээн үздэг [2, 8].

Ehab нарын эрдэмтэд уртасгасан үйлдэлтэй олон үет Диклофенак натрийн шахмалыг гарган авсан ба Волтарентай харьцуулахад адил байдлын хүчин зүйл нь f_2=66.19 байсан байна [10].

Ofori-Kwakye, E.Obese, M.E.Boakye-Gyasi нарын судалгаагаар Диклофенак натрийн уртасгасан үйлдэлтэй шахмалын адил байдлын хүчин зүйл нь f_2=60, ялгаатай байдлын хүчин зүйл нь f_1=10 байсан нь Волтарен ретард эмийг орлуулан хэрэглэх боломжтой гэж үзсэн байна [11].

Дүгнэлт:

1. Дикломон ретард 100 мг уртасгасан үйлдэлтэй шахмал эмийн уусалт нь АНУ-ын *(USP 32-NF 27)* фармакопейн шаардлагыг хангаж байна.
2. Дикломон ретард 100 мг уртасгасан үйлдэлтэй шахмал эмийн уусалтыг Вольтарен ретард, Диклоденк ретард шахмал эмүүдтэй харьцуулан судлахад уусалтын зураглалын муруй нь адил байна.

Талархал: Энэхүү судалгааны ажлыг гүйцэтгэхэд гүн туслалцаа үзүүлсэн Монос фарм ХХК-ны хамт олонд болон АШУҮИС-ийн Эм зүйн сургуулийн багш нарт талархал илэрхийлье.

Ном зүй:

1. *Poala Bertocchi, Eleonara Antoniella, Luisa Valvo, Stefano Alimonti, Adriana Memoli, Diclofenac sodium multisource prolonged release tablets- A comparative study on the dissolution profiles, 2004*
2. *С. Пүрэвсүрэн., Биофармаци 2015 он, Улаанбаатар хот, Монгол улс*

3. *Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: diclofenac sodium and diclofenac potassium B Chuasuwan[1] , V Binjesoh, J E Polli..,*
4. *Dissolution Profile Comparison Using Similarity factor f_2, Vinod P. Shah, Yi Tsong, Pradeep Sathe and Roger L. Williams*
5. *АНУ-ын фармакопей (The Diclofenac Sodium Extended-Release Tablets monograph in USP 32–NF 27) , 2125-р хуудас*
6. *Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO Technical Report Series, No.937, 2006*
7. *Annex 5 General background notes on the list of international comparator pharmaceutical products.*
8. *https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex5*
9. *Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products, WHO Technical Report series, №902, 2002*
10. *List of comparator products for bioequivalence studies, National Pharmaceutical Regulatory Agency, Malaysia, 2019*
11. *Enab Mostafa Elzayat, Ali Abdelzaher Abdel-Rahman, Sayed Mohamed Ahmed, Fars Kaed Alanazi, Walid Abdulazim Habib, Hisham Suliman Abou-Auda, Adel Sakr, Formulation and pharmacokinetics of multi-layered matrix tablets: Biphasic delivery of Diclofenac, 2017*
12. *K.Ofori-Kwakye, E.Obese, M.E.Boakye-Gyasi, Formulation and in-vitro evaluation of sustained release Diclofenac sodium matrix tablets using Blends of Cashew Gum, Xanthan Gum and HPMC as hydrophilic Drug release modifiers, 2013*

COMPARATIVE DISSOLUTION STUDY OF DICLOMON RETARD 100 mg EXTENDED RELEASE TABLETS

G. Munguntuul[1], B. Enkhzaya[1], D.Ulziidulam[1], S.Purevsuren[2], L.Khurelbaatar[1]

[1]Monos pharm LLC
[2]MNUMS, Pharmacy school
munguntuul@monos.mn

Aim of study: To study the bioequivalence of diclomon retard 100 mg tablets in vitro dissolution by comparative with the comparator products.

Background: A generic drug is required to be the same as comparator product in quality, safety, efficacy. Diclofenac sodium is low solubility and high permeability as the BCS Class II. Extended release tablets offer many clinical advantages including reduced dosing frequency, reduced fluctuations in drug plasma concentrations with lower incidence of side effects and possible enhanced effectiveness. The bioequivalence is determined several in ways and the in vitro dissolution comparison method is widely used in the pharmaceutical industry.

Material and method: Diclomon Retard 100 mg tablets manufactured by Monos Pharmaceuticals LLC, Voltaren Retard 100 mg tablets by Novartis and Diclodenк Retard 100 mg tablets by Denkpharm Pharmaceuticals in Germany were used in study. The standard diclofenac sodium was supplied from Sigma Aldrich Co.Ltd. The dissolution test was carried out by method USP 32-NF 27 dissolution apparatus II in 0.05M phosphate buffer (pH=7.5), 900 ml, paddles, 50 rpm and then the difference and similarity factors were then calculated.

Results: The bioequivalence test of Diclomon retard 100 mg was conducted by comparing with Voltaren retard 100 mg and Diclodenk retard 100 mg and the similarity and the difference factors were estimated. The value of similarity and the difference factors for Diclomon retard were estimated as f_2=66.4, f_1=8.5 when in comparison with Voltaren retard and the value of those factors for was Diclomon retard were estimated as f_2=57.7, f_1=14.6 by comparing with Diclodenk retard, which means that dissolution profiles were the same.

Discussion: The dissolution of Diclofenac sodium extended release tablet should be 22-42% at 2 hours, 34-61% at 4 hours, and 52-82% at 8 hours in the United State Pharmacopoeia (USP 32-NF 27). Values of difference factor f_1 between zero and 15 and of similarity factor f_2 between 50 and 100 ensure dissolution profile and the sameness or equivalence of the two curves, and thus the performance of the two products.

Conclusion:

1. Dissolution of Diclomon retard 100 mg extended release tablet conforms with the *USP 32-NF 27* requirement.
2. The dissolution mapping curve is similar when studying the dissolution of diclomon retard 100 mg extended release tablets in comparison with Voltaren retard and Diclodenk retard tablets.