Амны хөндийгөөр хэрэглэх ялтас эмийн хэлбэрийн технологийн судалгаа

Э.Энхмандах[1], Д.Жамбанинж[2]

[1,2]АШУҮИС, Эм зүйн сургууль
Цахим хаяг: Mandakh1011@gmail.com, Утас: 89212992

Түлхүүр үг:

Ялтас эм,
Ялтас эмийн суурь
Ялтас гарган авах арга
Ялтас эмийн пластификатор сонгох

Товч утга: Сүүлийн жилүүдэд дэлхийн зах зээлд амны хөндийн ялтас эмийн хэрэглээ өсөх хандлагатай байна. Амны хөндийн ялтас эмийн хэлбэр нь био хүртэхүй өндөр, системийн өмнөх элиминацад ордоггүй, бага насны хүүхэд, ухаангүй өвчтөн, өндөр настны залгиурын бэрхшээлийг хөнгөвчилдөг, тогтвор сайтай, тээвэрлэх болон хэрэглэхэд хялбар, уухад ус шаардлагагүй, тааламжтай амттай эмийн хэлбэр юм. Иймд ялтас эмийн хэлбэрийн технологийг эх орондоо нутагшуулах нь зүйтэй гэж үзлээ. Ялтас эмийн суурь бодисоор гидроксипропилметилцеллолюз, ксантаны давирхай, карбомерыг; пластификатор бодисоор глицериныг янз бүрийн хэмжээгээр; шүлс ялгаралтыг дэмжих зорилгоор нимбэгний хүчил, консервант бодисоор метилпарабен, пропилпарабеныг; амт засах бодисоор сахарозыг тус тус ашиглав. Бид уусгаж бэлтгэх аргаар ялтас эмийн хэлбэрийн суурийг гарган авч гадна байдал, дундаж жин, задралт зэрэг үзүүлэлтүүдээр чанарыг үнэлсэн. Ялтас нь 2х3см харьцаатай 100мкм-ын зузаантай бөгөөд суурь бодисоор 1-2% гидроксипропилметилцеллолюз, пластификатор бодисоор 5-7% глицериныг хэрэглэх нь тохиромжтой болохыг тогтоолоо. Өвдөлт намдаах үйлдэлтэй ялтас эмийн хэлбэр гарган авах технологийн судалгаа үргэлжлэн хийгдэж байна.

Үндэслэл: Сүүлийн жилүүдэд дэлхийн зах зээлд амны хөндийн ялтас эмийн хэрэглээ өсөх хандлагатай байна. Ялтас эмийн хэлбэр нь 1970 оны сүүлээс эхлэн эрчимтэй хөгжиж эхэлсэн, хэрэглэхэд илүү хялбар, харьцангуй шинэ эмийн хэлбэр юм[1]. Өндөр хөгжилтэй орнуудад сүүлийн жилүүдэд ерөнхий нэршлийн эмүүдийг ялтас эмийн хэлбэрт түлхүү оруулах болсон. Тухайлбал 2016-2018 онд АНУ-ын Хүнс, эмийн агентлаг (FDA)-аар хүлээн зөвшөөрөгдөж, ерөнхий нэршлийн эмээр бүртгэгдсэн 130 гаруй шинэ эмийн 29% нь ялтас эмийн хэлбэртэй байсан[2] ба цаашид тус эмийн хэлбэрийн зах зээл өсөх хандлагатай байна.



Зураг 1. 2016-2018 онд АНУ-н ерөнхий нэршлийн эмийн технологийн хөгжлийн чиг хандлагыг харуулсан үзүүлэлт,%

Амны хөндийгөөр хэрэглэх ялтас эмийн хэлбэр нь био хүртэхүй өндөр, эмийн шимэгдэлт, уусалт бусад эмийн хэлбэрийг бодвол илүү хурдан, ходоодны хүчиллэг орчинд эмийн хэлбэр задрахгүй, системийн өмнөх элиминацад ордоггүй зэрэг давуу талтай ба бага насны хүүхэд, ухаангүй өвчтөн, өндөр настны залгиурын бэрхшээлийг хөнгөвчилсөн төдийгүй тогтвор сайтай, тээвэрлэх болон хэрэглэхэд хялбар, уухад ус шаардлагагүй, тааламжтай амттай эмийн хэлбэр[3] тул тус эмийн хэлбэрийн технологийг эх орондоо нутагшуулах нь зүйтэй үзсэн юм. Энэ удаагийн судалгааны хүрээнд бид ялтас эмийн суурийг гарган авах судалгааг явууллаа.

Зорилго: Ялтас эмийн хэлбэрийн суурийн оновчтой найрлагыг тогтоох, чанарыг үнэлэх

Зорилт:

1. Ялтас эмийн тохирох суурь болон пластификатор бодисыг сонгох
2. Ялтас эмийн суурийн чанарыг гадна байдал, дундаж жин, задралт зэрэг үзүүлэлтүүдээр үнэлэх

Судалгааны ажлын хэрэглэгдэхүүн, арга, аргачлал: Ялтас эмийн суурь бодисоор гидроксипропилметилцеллолюз, ксантаны давирхай, карбомерыг; пластификатор бодисоор глицериныг янз бүрийн концентрациар; шүлс ялгаралтыг дэмжих зорилгоор нимбэгний хүчил, консервант бодисоор метилпарабен, пропилпарабеныг, амт засагчаар сахарозыг тус тус ашигласан. Ялтас эмийн суурийг уусгаж бэлтгэх аргаар суурь бодис, пластификатор бодисыг өөр харьцаагаар агуулсан 22 загвар (F1-F22) бэлтгэв. (Хүснэгт1)

Хүснэгт 1. Ялтас эмийн суурийн найрлага

№	Найрлага / %		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11
1	Ялтас үүсгэгч	ГПМЦ	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	3.0
		Ксантаны давирхай	-	-	-	-	-	-	-	-	--	-	-
		Карбомер	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Пластификатор		1.0	3.0	5.0	7.0	10.0	1.0	3.0	5.0	7.0	10.0	1.0
3	Нимбэгний хүчил		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
4	Амт засагч		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
5	Будагч бодис		х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х
6	Консервант		х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х
7	Нэрмэл ус		100 хүртэл	100 хүртэл	100 хүртэл	100 хүртэл	100 хүртэл	100 хүртэл	100 хүртэл	100 хүртэл	100 хүртэл	100 хүртэл	100 хүртэл

№	Найрлага / %		F12	F13	F14	F15	F16	F17	F18	F19	F20	F21	F22
1	Ялтас үүсгэгч	ГПМЦ	3.0	3.0	3.0	3.0	-	-	-	-	-	-	-
		Ксантаны давирхай	-	-	-	-	0,5	1,0	2,0	-	-	-	-
		Карбомер	-	-	-	-	-	-	-	0.1	0.3	0,5	1.0
2	Пластификатор		3.0	5.0	7.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
3	Нимбэгний хүчил		0.1	0.1	0.1	0.1	0,1	0,1	0,1	-	-	-	-
4	Амт засагч		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
5	Будагч бодис		х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х
6	Консервант		х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х	х.х
7	Нэрмэл ус		100 хүртэл	100 хүртэл	100 хүртэл	100 хүртэл	100 хүртэл	100 хүртэл	100 хүртэл	100 хүртэл	100 хүртэл	100 хүртэл	100 хүртэл

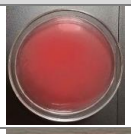
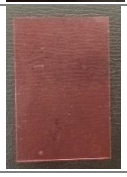
х .х – хүрэлцэхүйц хэмжээгээр
ГПМЦ- гидроксипропилметилцеллолюз

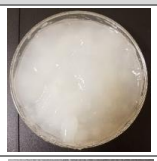
Ялтас эмийн суурийн чанарыг гадна байдал, дундаж жин, задралт зэрэг үзүүлэлтүүдээр харьцуулан судлав[4].
Ялтас эмийн хэлбэрийн гадна байдал (өнгө, хэлбэр, хэмжээ)-ыг мэдрэхүйн эрхтнээр тодорхойлов[5].
Ялтас эмийн суурийн дундаж жинг ВА2004В маркын аналитик жингээр тодорхойлов[6].
Ялтас эмийн суурийн задралтыг Европын фармакопейд заасан аргачлалын дагуу ганхдаг саг багажинд тодорхойлов[7].

Үр дүн: Ялтас эмийн хэлбэрийн суурийн оновчтой найрлагыг сонгон авах зорилгоор суурь бодисоор гидроксипропилметилцеллолюз (F1-F15 дээж), ксантаны давирхай (F16-F19дээж), карбомер (F19-F22)-ыг, пластификатор бодисоор глицериныг, шүлс ялгаралтыг дэмжих зорилгоор нимбэгний хүчил, консервант бодисоор метилпарабен, пропилпарабеныг, амт засах бодисоор сахарозыг тус тус ашиглан 2х3см харьцаатай 100мкм-ын зузаантай ялтас эмийн суурийг гарган авав.

Хүснэгт 2. Ялтас эмийн хэлбэрийн суурийн оновчтой найрлагыг сонгох туршилтын үр дүн

Ялтас	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Урьдчилан бэлдсэн гелэн зуурмаг								
Гарган авсан ялтас								
Гадна байдал	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн цэнхэр өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн цэнхэр өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн цэнхэр өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн цэнхэр өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн цэнхэр өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн цэнхэр өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн цэнхэр өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн цэнхэр өнгийн тунгалаг ялтас

Ялтас	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16
Урьдчилан бэлдсэн гелэн зуурмаг								
Гарган авсан ялтас								-
Гадна байдал	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн улаан өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн цэнхэр өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн цэнхэр өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн улаан өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн улаан өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн улаан өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн улаан өнгийн тунгалаг ялтас	Хатаалтын дараа салгах боломжгүй амархан урагдаж хэлбэрээ алдсан.

Ялтас	F17	F18	F19	F20	F21	F22
Урьдчилан бэлдсэн гелэн зуурмаг						
Гарган авсан ялтас					-	-
Гадна байдал	Маш амархан деформафид орж хэлбэрээ алддаг, наалдамхай ялтас	Амархан деформацид ордог, гадаргууд амархан наалддаг тунгалаг ялтас	Хатаалтын дараа салгах боломжгүй амархан урагдаж хэлбэрээ алдсан.	Хатаалтын дараа салгах боломжгүй амархан урагдаж хэлбэрээ алдсан.	Хатаалтын дараа салгах боломжгүй амархан урагдаж хэлбэрээ алдсан.	Хатаалтын дараа салгах боломжгүй амархан урагдаж хэлбэрээ алдсан.

Туршилтын дээжүүдэд гадна байдлын үнэлгээ хийж үзэхэд суурь бодисоор гидроксипропилметилцеллолюзыг ашигласан 100мкм-н зузаантай ялтасууд нь нэгэн жигд, тунгалаг, хатаалтын дараа зүсэлт хийхэд хялбар, цаашид эмийн бодис оруулж туршихад тохиромжтой суурь үүсгэсэн. Харин ксантаны давирхайгаар хийгдсэн ялтас нь амархан деформацид ордог, гадаргууд наалдамхай, биегүй, амархан үрчийж байсан бол карбомер бүхий суурь нь хатаалтын дараа гадаргуугаас хуулах боломжгүй, барьцалдамтгай ялтас үүсгэж байв. Судалгааны үр дүнгээс үзвэл суурь бодисоор гидроксипропилметилцеллолюзыг ашиглах нь тохиромжтой болохыг тогтоолоо.

Иймд цаашдын судалгаанд гидроксипропилметилцеллолюз бүхий F1-F15 загваруудад гадна байдал, дундаж жингийн хэлбэлзэл, задралт зэрэг үзүүлэлтүүдээр чанарын үнэлгээ хийв.

Хүснэгт 3. Ялтас эмийн хэлбэрийн суурийн чанарын шалгуур үзүүлэлтүүд

Чанарын шалгуур үзүүлэлтүүд	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Шинж чанар	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн цэнхэр өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн цэнхэр өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн цэнхэр өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн цэнхэр өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн цэнхэр өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн цэнхэр өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн цэнхэр өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн цэнхэр өнгийн тунгалаг ялтас
Дундаж жин, грамм	0.173 ±2.7%	0.097 ±1.4%	0.074±0.6%	0.041 ±0.1%	0.051 ±1.0%	0.036 ±3.3%	0.413 ±1.7%	0.049 ±1.8%
Задралт, мин	1.05	1.14	1.42	1.45	2.09	1.10	1.15	1.20

Чанарын шалгуур үзүүлэлтүүд	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15
Шинж чанар	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн улаан өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн цэнхэр өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн улаан өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн улаан өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн улаан өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн улаан өнгийн тунгалаг ялтас	2х3см хэмжээтэй, нэгэн төрлийн улаан өнгийн тунгалаг ялтас
Дундаж жин, грамм	0.117 ±0.1%	0.159 ±1.0%	0.071±2.3%	0.045 ±0.9%	0.041 ±2.4%	0.102 ±1.3%	0.162 ±3.9%
Задралт, мин	1.26	1.365	1.40	1.53	2.14	4.05	5.40

Судалгааны үр дүнгээс үзвэл ялтас эмийн суурийн чанарыг гадна байдал, дундаж жин, задралт зэрэг үзүүлэлтүүдээр үнэлэхэд F2, F3, F4, F7, F8, F9, F10, F12 дээжүүд нь нэгэн жигд зузаан бүхий, тунгалаг ялтас үүсгэж байсан ба жингийн хэлбэлзэл багатай, задралын хугацаа харьцангуй богино байлаа.

Хэлцэмж: Энэтхэгийн K. M. Maheswari тэргүүтэй судлаачид ялтас эмийн суурийг гарган авахдаа, гидроксипропилметилцеллолюз, метилцеллолюз, натрийн карбоксиметилцеллолюз, желатин, полиокс, поливинилпирролидон, натрийн алгинат зэрэг полимерүүдийг ашигласан бөгөөд цаашид эмийн бодис оруулах тохиромжтой полимер үүсгэгчээр гидроксипропилметилцеллолюз, метилцеллолюз, карбоксиметилцеллолюзыг нэгэн жигд, тогтвортой, гөлгөр, цаашид эмийн бодис оруулахад тохиромжтой суурь үүсгэдэг болохыг судалжээ[8]. Бидний судалгаагаар суурь 1-2% гидроксипропилметилцеллолюзыг ашиглан бэлтгэсэн ялтас эмийн сууриуд нь нэгэн жигд, тогтвортой, гөлгөр, цаашид эмийн бодис оруулахад тохиромжтой байсан нь дээрх судлаачдын судалгааны дүнтэй дүйж байна.

Дүгнэлт:

1. Ялтас эмийн суурь бодисоор 1-2% гидроксипропилметилцеллолюз, пластификатор бодисоор 5-7% глицериныг хэрэглэх нь тохиромжтой болохыг тогтоолоо.
2. Ялтас эмийн суурийн чанарыг гадна байдал, дундаж жин, задралт зэрэг үзүүлэлтүүдээр үнэлэхэд F2, F3, F4, F7, F8, F9, F10, F12 дээжүүд нь нэгэн жигд зузаан бүхий, тунгалаг ялтас үүсгэж байсан ба жингийн хэлбэлзэл багатай, боломжийн хугацаанд задарч байсан тул цаашид суурь болгон ашиглахад тохиромжтой гэж үзлээ.

Ном зүй:

1. *Hema Jaiswal., Oral Strip technology: A review. Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research 2(2); 2014.*
2. *Generics Market: Focus on Value added Medicines/ Supergenerics, 2019-2030 New York, 2018.*
3. *Muhammad Bilal Hassan Mahboob, Oral Films: A Comprehensive Review. 2016.*
4. *D. Sharma, D. Kaur, S. verma, D. Singh, M. Singh, G. Singh and R. Garg, Fast dissolving oral films technology: A recent trend for an innovative oral drug delivery system, International journal of drug delivery, 7(1),2015, 60-75.*
5. *МУ-н үндэсний фармакопей., 2012, 15х.*
6. *МУ-н үндэсний фармакопей., 2012, 17х.*
7. *(European Pharmacopoeia Commission.). Oromucosal preparations. In: European pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM); 2014.*
8. *K. M. Maheswari., Pavan Kumar Devineni., Development and Evaluation of Mouth Dissolving Films of Amlodipine Besylate for Enhanced Therapeutic Efficacy, Journal of Pharmaceutics., 2014.*

Technological study of oral film formulation base

E.Enkhmandakh[1], D.Jambaninj[1]

[1]School of Pharmacy, MNUMS
Email: mandakh1011@gmail.com, Tel: 89212992

In recent years, the usage of oral films is increasing on the world market. Oral films have many advantages such as high bioavailability, faster absorption and stability, easy to transport, no water necessary for application, pleasant taste and skips pre-systemic elimination. It suitable for administration to pediatric and geriatric patient population where the difficulty of swallowing. Therefore, it is necessary to introduce the oral films technology in Mongolia.
For preparing oral films base, hydroxypropylmethylcellulose, xanthangum and carbomer were used as the film former; various amounts of glycerin as plasticizer, citric acid as saliva stimulator, methylparaben and propylparaben as preservatives, and sucrose as flavoring agent. The bases of oral films were prepared by solvent casting method and evaluated its quality in terms of appearance, average weight, and disintegration.
The oral films were 2x3 cm in size and 100 μm thick. It was determined appropriate to use 1-2% hydroxypropylmethylcellulose as the film former and 5-7% glycerin as a plasticizer. A technological study has been continued to develop oral film which has analgesic effect.

Keywords: Platelet medicine, platelet drug base, plate extraction method, selection of platelet drug plasticizers