Монгол улсын зах зээл дэх зарим метронидазол эмийн эквивалент чанарыг тогтоох асуудалд

Б.Даваадулам, Б.Мягмарсүрэн, Г.Дөлгөөн, Б.Тунгалаг,
Б.Анхтуяа, С.Мөнхбат, С.Пүрэвсүрэн
Эм зүйн сургууль, АШУҮИС
Цахим шуудан: Davaadulam.b@mnums.edu.mn, Утас 976-86041188

Түлхүүр үг:

in vitro *уусалт,*

ex vivo шимэгдэлт,

биоэквивалент

Товч утга

Биоэквивалент бус эм хэрэглэх нь эмчилгээний үр дүн буурах, хангалтгүй байх урьдчилсан нөхцөлийн нэг бөгөөд үүний улмаас эмчлүүлэгчийн өвчтэй байх хугацаа уртсах, эмнэлгийн ор хоног, эмчилгээний зардал нэмэгдэж, улс орны эдийн засагт хохирол учруулдаг байна. Олон эх үүсвэрт ерөнхий нэршлийн эмийг улсын бүртгэлд түүний эквивалент чанарт үндэслэн бүртгэдэг ба энэ нь зах зээлийг эмчилгээний үр дүн сайтай эмээр хангахад чухал ач холбогдолтой.

Энэхүү судалгаагаар Монгол улсын зах зээлээсүндэсний үйлдвэрийн 2, импортын 4, харьцуулах 1 шахмал эм, нийт 7 нэр төрлийн метронидазол шахмал эмийг авч, үйлдвэрлэгчийг A, B,C, D,E,F гэж кодлон эмийн эквивалент чанарыг *in vitro* болон *ex vivo* орчинд тодорхойлов. Эмийн уусалтын хэмжээг болон *ex vivo* шимэгдэлтийг уусалт тодорхойлох багаж, спектрофотометр, хонины нарийн гэдэс, шилэн хоолойг ашиглан10, 20, 30, 40, 50 минут тутамд дээж авч харьцуулан тодорхойлж, судалгааны ажлын үр дүнгийн боловсруулалтыг MS Excel, SPSS 21 программыг ашиглан гүйцэтгэлээ.Дотоодын А үйлдвэрийн эм 10 минутад 98.37%±0.00576, 20 минутад 97.08%±0.019128, 30 минутад 108.29%±0.01848, импортын С эм 10 минутад 98.25%±0.01088, 20 минутад 98.37%±0.11808, 30 минутад 98.78%±0.009808 ууссан нь бусад эмтэй харьцуулахад хамгийн өндөр уусалттай байв. Метронидазол эмийн шимэгдэлтийг тодорхойлоход импортын В үйлдвэрийн эм 10 минутад 71.10%, 20 минутад 51.27%, 30 минутад 50.11%, 40 минутад 43.02%, 50 минутад 38.90%, дотоодын А үйлдвэрийн эм 10 минутад 39.67%, 20 минутад 73.81%, 30 минутад 72.78%, 40 минутад 63.63%, 50 минутад 61.96% буюу хамгийн сайн шимэгдсэн байв.

Үндэслэл

Биоэквивалент бус эм хэрэглэх нь эмчилгээний үр дүн буурах, хангалтгүй байх урьдчилсан нөхцөлийн нэг бөгөөд үүний улмаас эмчлүүлэгчийн өвчтэй байх хугацаа уртсах, эмнэлгийн ор хоног, эмчилгээний зардал нэмэгдэж, улс орны эдийн засагт хохирол учруулдаг байна. Олон эх үүсвэрт ерөнхий нэршлийн эмийг улсын бүртгэлд бүртгэж, зах зээлд гаргах зөвшөөрлийг олгохдоо түүний эквивалент чанарын нотолгоог чухалчлан авч үзэн, эмийн бүртгэлийн гол шалгуурын нэг болгодог ба энэ нь зах зээлийг эмчилгээний үр дүн сайтай эмээр хангахад чухал ач холбогдолтой[1,2].

Эмийн эквивалент чанарыг тогтооход мөрдөж буй Олон улсын удирдамж, олон сэтгүүлд хэвлэгдсэн судалгааны өгүүллүүдээс харахад Эмийн биоэквивалент чанарыг *in vitro, ex vivo* болон *in vivo* нөхцөлд судалдаг байна[2,3].

2022 оны 04 дүгээр сарын байдлаар Монгол улсын эмийн бүртгэлд 40 нэр төрлийн метронидазол эмбүртгэлтэй байгаагаас 15 нь ууж хэрэглэх хэлбэрээр бүртгэгдсэн байна[5]. Метронидазол нь АТС ангиллаар бичил биетний эсрэг үйлдэлтэй бусад бэлдмэл (АТС код J01XD01)-д хамаарагдах бөгөөд шахмал эм нь тарьж хэрэглэх эмтэйгээ эмчилгээний ойролцоо үр дүн үзүүлэхүйц биохүрэхүй өндөртэй, тарилгаас уух хэлбэрт шилжүүлэх удирдамжид багтсан эм юм.

Зорилго: Монгол улсын зах зээл дэх зарим метронидазол шахмал эмийнэквивалент чанарыг *in vitro* болон *ex vivo* орчинд тодорхойлох

Хэрэглэгдэхүүн ба арга зүй

Монгол улсын эмийн зах зээлээс үндэсний үйлдвэрийн 2, импортын 4,харьцуулах 1 шахмал эм, нийт 7 нэр төрлийн метронидазол шахмал эмийг авч, үйлдвэрлэгчийг A, B,C, D,E,F гэж кодлон эмийн эквивалент чанарыг тодорхойлов.

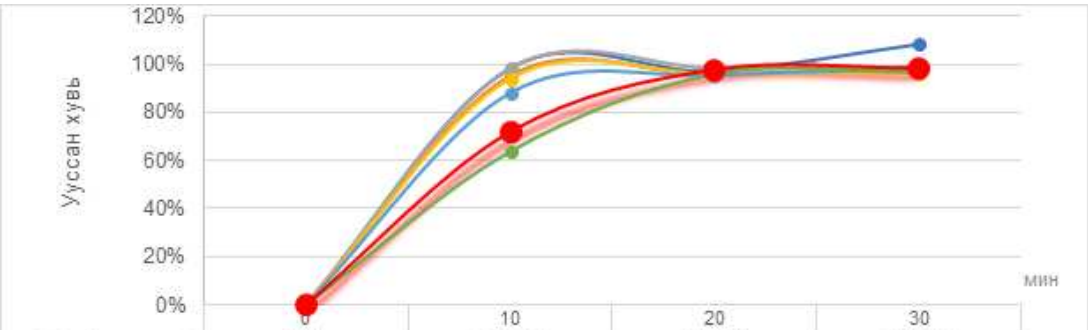
Эмийн уусалтыг АНУ-ын болон Монгол улсын үндэсний фармакопейн аргачлалын дагуу USP I аппарат буюу уусалт тодорхойлох эргэдэг саг багаж (ERWEKA DT126- dissolution tester)- ийг ашиглан дараах нөхцөлд тодорхойллоо[6-7]: уусалтын орчин, pH 1.2 болон 6.8 бүхий хлортустөрөгчийн хүчлийн болон фосфатын буферийн уусмал; температур, 37±0.5ºC;уусалтын хурд,100 эрг/мин.10, 20, 30минут тутамд дээж авч уусан бодисын хэмжээг спектрофотометр (spectrophotometer BK-UV1800)-ийн аргаар тодорхойлон 7 бүтээгдэхүүний уусалтын зураглалыг харьцуулан гаргасан.

Эмийн шимэгдэлтийг *Dixit*[5] нарын боловсруулсан аргачлалын дагуу холбоот шилэн хоолой ашиглан тодорхойлсон.Лабораторид ашиглах зориулалтаар хонины нарийн гэдсийг тусгаарлан бэлтгэж, тусгаарлагдсан гэдсийг кребсийн уусмалаар сайтар угааж, шилэн саваагаар эргүүлж, кребсийн уусмалд хадгалсан. Шимэгдэлт тодорхойлох туршилтад 6 см гэдэсний сегментийг ашигласан ба буферийнорчинд 10, 20, 30, 40, 50 минут тутамд дээж авч шимэгдсэн метронидазолын хэмжээг спектрофотометрийн аргаар (spectrophotometer BK-UV1800) тодорхойлсон.

Судалгааны ажлын үр дүнгийн боловсруулалтыг Microsoft Excel, SPSS программыг ашиглан хэмжилтийн дундаж, стандарт хазайлт, хэмжилтийн алдааг тооцов.

Үр дүн

Судалгаанд авсан метронидазол шахмалын уусалтыг тодорхойлоход дотоодын А үйлдвэрийн эм 10 минутад 98.37%±0.00576, 20 минутад 97.084%±0.019128, 30 минутад 108.29%±0.01848 уусан бол импортын С эм 10 минутад 98.25%±0.01088, 20 минутад 98.374%±0.11808, 30 минутад 98.784%±0.009808 уусан байв. Судалгаанд авсан эмүүдээс 5 нь эхний 10 минутад 85%-аас дээш уусан бөгөөд 20 минутын дараах байдлаар бүгд 95%-аас дээш уусан. Судалгаанд авсан метронидазол шахмал эмүүдийн уусалтын зураглалыг зураг 1-т харуулав.



	0	10	20	30
Дотоодын А	0%	98.37%	97.08%	108.29%
Импортын В	0%	95.17%	95.41%	98.94%
Импортын С	0%	98.25%	98.37%	98.78%
Импортын D	0%	94.06%	95.92%	96.23%
Дотоодын Е	0%	88.07%	95.45%	97.80%
Импортын F	0%	63.73%	95.96%	96.66%
Стандарт эм	0%	71.54%	97.47%	98.06%

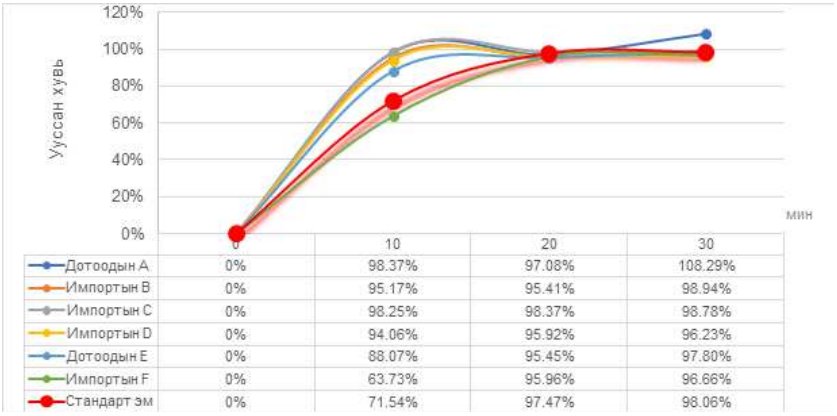
Зураг 1. Метронидазол шахмал эмийн уусалтын зураглал

Судалгаанд хамрагдсан эмийн шимэгдэлтийг хонины гэдсийг ашиглан *ex vivo* аргаар тодорхойлон үр дүнг Хүснэгт 1-д харуулсан ба шимэгдэлтийн харьцуулсан зураглалыг Зураг 2-т харууллаа.

Хүснэгт 1. Метронидазол шахмал эмийн шимэгдэлтийг тодорхойлсон дүн

№	Эмийн нэр	10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	50 мин
1	Стандарт эм	59.87%	62.47%	71.49%	73.10%	48.14%
2	Дотоодын A	39.67%	73.81%	72.78%	63.63%	61.96%
3	Импортын B	71.10%	51.27%	50.11%	43.02%	38.90%
4	Импортын C	26.02%	41.86%	42.38%	43.92%	43.67%
5	Импортын D	49.08%	56.03%	49.59%	43.80%	43.53%
6	Дотоодын E	55.77%	57.45%	34.65%	41.86%	45.08%
7	Импортын F	39.60%	52.55%	42.76%	59.51%	49.33%

Импортын B үйлдвэрийн эм 10 минутад 71.10%, 20 минутад 51.27%, 30 минутад 50.11%, 40 минутад 43.02%, 50 минутад 38.90% болон дотоодын A үйлдвэрийн эм 10 минутад 39.67%, 20 минутад 73.81%, 30 минутад 72.78%, 40 минутад 63.63%, 50 минутад 61.96% шимэгдсэн нь шимэгдэлт хамгийн өндөртэй байв.



Зураг 2. Метронидазол шахмал эмийн *ex vivo* нөхцөлд шимэгдсэн хэмжээ

Хэлцэмж

Ерөнхий нэршлийн эмийн биоэквивалент чанарыг тогтоох нь эмийн эмчилгээний үр дүнг хангахад чухал ач холбогдолтой. Эмийн эквивалент чанарыг тогтооход мөрдөж буй Олон улсын удирдамж, сэтгүүлүүдэд хэвлэгдсэн судалгааны өгүүллүүдээс харахад Эмийн биоэквивалент чанарыг *in vitro, ex vivo* болон *in vivo* нөхцөлд судалдаг байна.

ДЭМБ-ын "*Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms"* удирдамжийн дагуу Биофармацийн ангиллын системийн 1-р бүлэгт багтсан эмийн биоэквивалент чанарыг *in vitro* аргаар тогтоох боломжтой. Метронидазол нь уг ангиллын системийн 1-р бүлэгт хамрагдах[8] тул уусалтыг тодорхойлох судалгааг явуулж, уусалтын зураглалыг гаргалаа. Европын эмийн агентлагийн "Биоэквивалент чанарыг тодорхойлох удирдамж"-д зааснаар эмийн уусалт 15 минутад 85%-аас дээш байвал хурдан уусдаг гэж үздэг[3]. Судалгаанд авсан метронидазолын 5 шахмал эмийн уусалтыг тодорхойлоход эхний 10 минутад 85%-аас дээш, 20 минутын дараа бүгд 95%-аас дээш ууссан байв. Тухайн бүтээгдэхүүн хурдан уусаж байвал уусалтын зураглалын адил байдал (similarity)-ыг тооцоололгүйгээр эквивалент гэж үзэж болно[3]. Иймд уусалтын судалгааны үр дүнд үндэслэн судалгаанд хамрагдсан метронидазол шахмал эмүүдийг биоэквивалент гэж үзэх боломжтой юм.

Эмийн эквивалент чанарын судалгааг *in vivo* нөхцөлд амьтан дээр туршилт явуулах замаар болон эмнэлзүйн туршилт судалгаагаар тодорхойлдог хэдий ч судалгаа явуулах өртөг, хугацаа, судалгааны ёс зүйн асуудлын улмаас ex vivo аргыг хөгжүүлж байна. Эмийн нарийн гэдсээр нэвчих чадварыг лабораторийн нөхцөлд *In situ диффуз, Ex vivo диффуз, In vitro cell monolayers, Artificial membranes* зэрэг аргыг ашиглаж тодорхойлох бөгөөд эдгээр арга нь өөр өөрийн давуу болон дутагдалтай талуудтай[9,10].

Хархны нарийн гэдсийг ашиглаж *ex vivo* аргаар эмийн нарийн гэдэсний ханаар нэвчих судалгааг явуулдаг бөгөөд энэхүү аргыг олон туршилт судалгаанд ашигласан байдаг[4,9,10]. Амьтны нарийн гэдсийг ашиглан

эмийн шимэгдэлтийг тодорхойлоход амьтны төрөл, зүйл, хооллосон болон хооллоогүй нөхцөл, нарийн гэдсийг салган авах арга, зарчим, диффуз явуулах буфер, pH зэрэг олон хүчин зүйл нөлөөлөх тул эдгээр хүчин зүйлийн нөлөөллийг тооцож судалгааны стандартчилсан нөхцөлийг хангаж судалгааг явуулах шаардлагатай.

Амьтны нарийн гэдсийг шаардлага хангасан нөхцөлд салган авч туршилтад хэрэглэх нь ёс зүй хөндөхгүй, өртөг багатай туршилт судалгааг явуулах боломжийг олгодог. Судаачдын судалгааны үр дүнгээс харахад хонины гэдсийг ашиглан *ex vivo* судалгаагаар эмийн шимэгдэлтийг тодорхойлох боломжтой[11]. Бид энэхүү судалгаагаар хонины нарийн гэдсийг ашиглан эмийн шимэгдэлтийг тодорхойлох туршилт судалгааг явуулсан бөгөөд цаашид судалгаанд нөлөөлөх хүчин зүйлийг тооцож, аргыг баталгаажуулах судалгааг үргэлжлүүлэн явуулах ба энэ нь амьтны, ялангуяа хонины гэдэс ашиглан шимэгдэлт тодорхойлох судалгааг Монгол улсад нутагшуулах боломжийг олгох юм.

Дүгнэлт

Судалгаанд хамрагдсан метронидазол шахмалын эквивалент чанарыг *in vitro* болон *ex vivo* орчинд тодорхойлоход бүгд уусалтын шаардлага хангасан бөгөөд дотоодын А үйлдвэрийн болон импортын С эм уусалт, импортын В үйлдвэрийн болон дотоодын А үйлдвэрийн эмийн шимэгдэлт хамгийн өндөр байв.

Ном зүй

1. С.Пүрэвсүрэн. Эмийн эмчилгээний үр дүн идэвхийн асуудалд. Эм зүй сэтгүүл. 2020 №3 (66). Улаанбаатар, 2020, 292-294 х
2. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. 40th edition. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Office of Medical Products and Tobacco Center for Drug Evaluation and Research Office of Generic Drugs Office of Generic Drug Policy. 2020
3. European medicines agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. London, 20 January 2010
4. Pankaj Dixit, Dinesh Kumar Jain, Jacky Dumbwani. Standardization of an ex vivo method for determination of intestinal permeability of drugs using everted rat intestine apparatus. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 65(2012):13–17
5. Монгол улсад бүртгэлтэй эм, биологийн идэвхит бүтээгдэхүүний бүртгэл. Available: http://www.druginfo.mohs.mn)
6. Монгол улсын үндэсний фармакопей. Метронидазол шахмал эм. 2011. 172 х
7. АНУ-ын фармакопей (USP29-NF24).P 1427.
8. Camila F Rediguieri, Valentina Porta, Diana SG Nunes, Taina M Nunes, Hans E Junginger, Sabine Kopp, Kamal K Midha, Vinod P Shah, Salomon Stavchansky, Jennifer B Dressman and Dirk M Barends (2011). Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Metronidazole. J. Pharm. Sci., 100: 1618-1627.
9. Suprit D. Saoji,1 Nishikant A. Raut,1 Pradip W. Dhore, Chandrashekhar D. Borkar, Michael Popielarczyk, and Vivek S. Dave. Preparation and Evaluation of Phospholipid-Based Complex of Standardized Centella Extract (SCE) for the Enhanced Delivery of Phytoconstituents. The AAPS Journal, Vol. 18, No. 1, January 2016.
10. Donna A. Volpe. Application of Method Suitability for Drug Permeability Classification. The AAPS Journal, Vol. 12, No. 4, December 2010. DOI: 10.1208/s12248-010-9227-8
11. M.R.Avadi, A.M.M.Sadeghi, Naser Mohamadpour Dounighi, R.Dinarvand, F.Atyabi, and M. Rafiee-Tehrani. Ex Vivo Evaluation of Insulin Nanoparticles Using Chitosan and Arabic Gum.International Scholarly Research Network ISRN Pharmaceutics Volume 2011, Article ID 860109, 6 pages doi:10.5402/2011/860109

Equivalence study of metronidazole tablets in Mongolian pharmaceutical market

Davaadulam.B, Myagmarsuren.B, Dulguun.G, Tungalag.B, Ankhtuya.B, Munkhbat.S, Purevsuren.S
School of Pharmacy, MNUMS
E-mail: Davaadulam.b@mnums.edu.mn Tel; 976-86041188

Keywords:

bioequivalence,

in vitro dissolution rate,

ex vivo absorption

Background: Multisource pharmaceutical products need to conform to the same appropriate standards of quality, efficacy and safety as those required of the innovator's (comparator) product. Purpose: Determine dissolution rate and *ex vivo* absorption of some domestic and imported metronidazole tablets.Methods and materials: The dissolution rate of metronidazole was determined by USP and Mongolian nationalpharmacopeia methods.Absorption of metronidazole tablets wasdeterminedby *ex vivo* method. 2 domestic and 4 imported metronidazole tablets and 1 comparator drug were collected from the Mongolian pharmaceutical market.

Dissolution tester, Spectrophotometer, small intestine of sheep, glass tube were used for the study. Statistic analysis was performed using Microsoft Excel and SPSS programs. Results: Dissolution rate of the domestic A (98.37%±0.00576 in 10 min, 97.08%±0.019128 in 20 min, and 108.29%±0.01848 in 30 min) and imported C metronidazole tablets (98.25%±0.01088 in 10 min, 98.37%±0.11808 in 20 min, and 98.78%±0.009808 in 30 min), absorption of the imported B (71.10% in 10 min, 51.27% in 20 min, 50.11% in 30 min, 43.02% in 40 min, and 38.90% in 50 min)and domestic A metronidazole tablets (39.67% in 10 min, 73.81% in 20 min, 72.78% in 30 min, 63.63% in 40 min, and 61.96% in 50 min) were highest compared to others.