Карбамазепин шахмалын эмийн бодисын чөлөөлөгдөлтийн харьцуулсан судалгаа

Н.Шинэбаяр[1,2], Д.Даваадагва[1], Б.Энхзаяа[2], Д.Өлзийдулам[2], Л.Хүрэлбаатар[2], Д.Жамбанинж[1]

[1]АШУҮИС, Эм зүйн сургууль,
[2]Монос Фарм ХХК
Цахим шуудан: Shinebayar.n@monos.mn, Утас: 99145076

Түлхүүр үг:

Эмчилгээний эквивалент чанар
Уусалтын зураглал
Адил ба ялгаатай байдлын хүчин зүйл

Товч утга

Үндэслэл: Карбамазепин нь эпилепсийн эсрэг дибензазепины уламжлалын сэтгэл гутрал, солиорлын эсрэг, дошгиролтыг :намжаах, шээсний ялгаралтыг багасгах, мэдрэлийн гаралтай өвдөлтийн үед өвдөлт намдаах үйлдэл үзүүлдэг бэлдмэл юм. Бид өмнөх судалгаагаар карбамазепин эмийн идэвхт бодисын онцлог шинж чанарт үндэслэн тохирох туслах бодисуудыг сонгон, технологийг боловсруулан, загвар шахмал гарган авсан. **Зорилго:** Карбамазепин 200 мг шахмал эмийн биоэквивалент чанарыг *in vitro* уусалтын аргаар харьцуулан судлах. **Арга, аргачлал:** Сонгогдсон загвар шахмалын эмийн бодисын чөлөөлөгдөлтийг Америкийн Нэгдсэн Улс (АНУ)-ын (USP43–NF38) фармакопейн дагуу *in vitro* орчинд тодорхойлов[2]. Эмийн эмчилгээний эквивалент адил байдлын хүчин зүйлийг Новартис эмийн үйлдвэрийн Тегретол болон Монгол улсын зах зээлд борлуулалт өндөртэй Карбамазепин-Акри шахмалуудтай харьцуулав. Шахмал эмээс чөлөөлөгдсөн эмийн идэвхт бодисын хэмжээг *in vitro* нөхцөлд тодорхойлохдоо сэлүүрэн холигч бүхий RC-8DS маркийн уусалт тодорхойлох багажинд уусалтыг явуулж, карбамазепины стандарт бодистой харьцуулан спектрофотометрийн аргаар тоо хэмжээг тодорхойлж, үр дүнг математик загварчилалын аргаар тооцоолов. **Үр дүн:** Шахмалуудын эмийн бодисын чөлөөлөгдөлт АНУ-ын (*USP43–NF38*) фармакопейн шаардлагыг хангаж, Карбамазепин 200 мг загвар болон Карбамазепин-Акри шахмалын эмийн бодисын чөлөөлөгдөлт АНУ-ын (*USP43–NF38)* фармакопейн Dissolution test 2-ын шаардлагыг, Тегретол нь Dissolution test 3-ын хангаж байв. Уусалтын адил болон ялгаатай байдлын хүчин зүйлийг харьцуулан тогтооход Карбамазепин Акритай харьцуулахад f_2=63.5, f_1=0.81, Тегретолтой харьцуулахад f_2=36, f_1=16.6 байна. **Хэлцэмж:** АНУ-ын (*USP43–NF38*) фармакопейд карбамазепин 200 мг шахмалын уусалт нь Dissolution test 2 шаардлагын дагуу 15 минутанд 45-75%, 60 минутанд 75%-иас багагүй; Dissolution test 3 шаардлагын дагуу 15 минутанд 65-85%, 60 минутанд 75%-иас багагүй байх ёстой байдаг бөгөөд карбамазепин 200 мг загвар шахмал нь Dissolution test 2-ын шаардлагыг хангаж байна. Уусалтын судалгааны үр дүнд адил байдлын хүчин зүйл нь f_2=50-100, ялгаатай байдлын хүчин зүйл нь f_1=0-15 байвал уусалтын зураглалыг адил хэмээн үздэг. **Дүгнэлт:** Карбамазепин 200 мг загвар болон Карбамазепин-Акри шахмалын эмийн бодисын чөлөөлөгдөлт АНУ-ын (*USP43–NF38)* фармакопейн Dissolution test 2-ын шаардлагыг, Тегретол нь Dissolution test 3-ын хангаж байна. Карбамазепин 200 мг загвар шахмал эмийн уусалтыг Карбамазепин-Акри 200 мг шахмалтай харьцуулахад уусалтын зураглалын муруй нь адил байна. Тегретол 200 мг шахмалтай харьцуулахад уусалтын зураглалын муруй ялгаатай байна.

Үндэслэл: Монгол Улс (МУ)-ын эмийн бүртгэлд карбамазепин 200 мг агуулсан 6 нэрийн шахмал эм бүртгэгдсэнээс 50% Бүгд Найрамдах Энэтхэг Улс (БНЭУ), үлдсэн хувь нь Оросын Холбооны Улс (ОХУ), Кипр, Бүгд Найрамдах Солонгос Улс (БНСУ)-аас импортлогдож байна[3]. Мөн 2019-2021 оны Монгол Улсын Гаалийн Ерөнхий Газрын эмийн импортын мэдээнээс үзэхэд импортын 53%-ийг Akrikhin JSC үйлдвэрийн карбамазепин-акри, 39%-ийг Whan in Pharm үйлдвэрийн эпилиптор CP, 4%-ийг Kwality Phar-

maceuticals үйлдвэрийн нейрокон эмүүд эзэлж байна[3].

Карбамазепин эмийн идэвхт бодис нь биофармацийн ангиллын системийн 2-р ангилал (BCS, Class II)-д хамаардаг муу уусдаг, сайн нэвчдэг эмийн бодис ба хамгийн багадаа 4 полиморф (I, II, III, IV) ба дигидрат хэлбэртэй, цагаан, цагаавтар өнгөтэй, бургимтгай, урсах чанар муу онцлогтой тул Монгол Улсын эмийн үйлдвэрлэлд хараахан нэвтрээгүй байна. Эмийн эмчилгээний эквивалент адил чанарыг хэд хэдэн аргаар тодорхойлдогоос эмийн үйлдвэрт *in vitro* уусалтын харьцуулах аргыг өргөн хэрэглэдэг. Эмийн бодисын уусалт ойролцоо эсэхийг загвараас үл хамааралт математик тооцооллын аргачлалаар тогтоох нь илүү үр дүнтэй байдаг[4].

Иймд карбамазепины түүхий эдийн шинж чанар, биофармацийн ангилалд үндэслэн тохирох туслах бодисыг сонгон, технологийг боловсруулж, карбамазепин шахмалын загвар гарган авч, сонгогдсон шахмал эмийн эмчилгээний эквивалент адил чанарыг Новартис эмийн үйлдвэрийн тегретол болон Монгол улсын зах зээлд тэргүүлэгч карбамазепин-Акри бүтээгдэхүүнтэй *in vitro* уусалтын харьцуулах аргаар үнэлэх зүйтэй гэж үзлээ[3,7,11].

Зорилго: Карбамазепин 200 мг шахмал эмийн биоэквивалент чанарыг *in vitro* уусалтын аргаар харьцуулан судлах.

Зорилт:

1. Эмийн бодисын чөлөөлөгдөлтийг харьцуулах бүтээгдэхүүнүүдтэй харьцуулан АНУ-ын фармакопейн (*USP43–NF38*) аргаар тодорхойлох.
2. Уусалтын үр дүнд статистик боловсруулалтыг хийж, адил *(similarity factor, f2*) болон ялгаатай *(difference factor, f1)* байдлын хүчин зүйлийг тогтоох.

Арга, аргачлал:

Материал: Карбамазепин 200 мг сонгогдсон загвар шахмал, харьцуулах бүтээгдэхүүнээр Новартис үйлдвэрийн Тегретол 200 мг (БНСУ), Акрихин эмийн үйлдвэрийн Карбамазепин-Акри 200 мг (ОХУ) шахмал эмүүдийг, стандарт бодисоор сэлүүрэн холигч бүхий RC-8DS маркийн уусалт тодорхойлох багаж болон CE3041 спектрофотометрийг ашиглав.

Арга: Шахмал эмээс чөлөөлөгдсөн эмийн идэвхт бодисын хэмжээг *in vitro* нөхцөлд тодорхойлохдоо сэлүүрэн холигч бүхий RC-8DS маркийн уусалт тодорхойлох багажинд уусалтыг явуулж, карбамазепины стандарт бодистой харьцуулан спектрофотометрийн аргаар тоо хэмжээг тодорхойлж, үр дүнг математик загварчилалын аргаар тооцоолов.

Аргачлал: Эмийн бодисын чөлөөлөгдөлтийг *in vitro* нөхцөлд тодорхойлохдоо АНУ-ын (*USP43–NF38*) фармакопейн аргачлалын дагуу сэлүүрт холигч бүхий уусалт тодорхойлох багажийг ашиглан 900 мл 1% натрийн лаурилсульфатын орчинд 75 эрг/мин хурдтай уусалтыг явуулав. Чөлөөлөгдсөн эмийн бодисын хэмжээг тодорхойлохдоо 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 минутын давтамжтай дээж авч, ууссан бодисын хэмжээг спектрофотометрийн аргаар 288 нм долгионы уртад тодорхойлов.

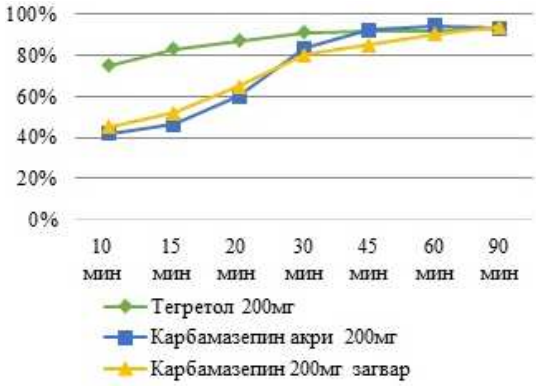
Эмийн бодисын уусалтын адил ба ялгаатай байдлыг тогтоох арга: Уусалтын адил ба ялгаатай байдлыг дараах дараах томьёог ашиглан тогтоов.

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

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

Үүнд: f_2 - адил байдлын хүчин зүйл, f_1 - 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

Үр дүн: Эмийн бодисын чөлөөлөгдөлтийг *in vitro* аргаар тодорхойлж, уусалтын зураглалыг зураг 1-т үзүүлэв.



Зураг 1. Эмийн бодисын чөлөөлөгдөлт

Зураг 1-ээс харахад Карбамазепин 200 мг загвар шахмалын эмийн бодисын чөлөөлөгдөлт нь 15 минутанд 52%, 60 минутанд 90.2% байна. Харьцуулах бүтээгдэхүүн болох Тегретол 200мг шахмалын эмийн бодисын чөлөөлөгдөлт 15 минутанд 83.2%, 60 минутанд 93%, Карбамазепин-Акри 15 минутанд 46.3%, 60 минутанд 94.3% байна.

Карбамазепин 200 мг загвар шахмалын уусалтын зураглалын адил ба ялгаатай байдлын хүчин зүйлийг математик загварчлалаар тооцоолон үр дүнг хүснэгт 1-т харуулав.

Хүснэгт 1. Карбамазепин 200 мг загвар шахмал болон харьцуулах бүтээг-дэхүүний уусалтын зураглалтын адил ба ялгаатай байдлын хүчин зүйлийг тодорхойлсон үр дүн

Харьцуулалт	/(Rt-Tt)/	$(Rt-Tt)^2$	f_2	f_1
Карбамазепин-Акри: Карбамазепин загвар	4.2	194.94	63.5	0.81
Тегретол: Карбамазепин загвар	101.8	2519.2	36	16.6

Хүснэгт 1-ээс харахад Карбамазепин 200 мг загвар шахмалын уусалтын зураглалыг Карбамазепин Акри-тай харьцуулахад адил байдлын хүчин зүйл нь f_2=63.5, ялгаатай байдлын хүчин зүйл нь f_1=0.8, Тегретолтой харьцуулахад адил байдлын хүчин зүйл нь f_2=36, ялгаатай байдлын хүчин зүйл нь f_1=16.6 байна.

Хэлцэмж: Судлаач Wael Ali (2013 он) нарын судалгаагаар карбамазепин 200 мг шахмалыг чийгтэй мөхлөгжүүлэх технологийн аргаар гарган авсан нь бидний судалгаатай ижил байгаа ч шахмал бэлтгэхэд оролцож буй уусгагчийг шахмалын дундаж жинд оруулан тооцоолсон нь ялгаатай байна. Мөн сонгогдсон загварын уусалтын зураглалыг харьцуулах бүтээгдэхүүнтэй харьцуулан адил болон ялгаатай байдлын хүчин зүйлийг тодорхойлоход адил байдал 63, ялгаатай байдал 7 байна гэж дүгнэжээ[7].

Судлаач Mehrina Nazmi (2013 он) нарын судалгаагаар эмийн идэвхт бодисын уусалтын сайжруулахын тулд супер задлагч бодисуудыг сонгон ашигласан нь манай судалгааны шахмал эмийн загвартай адил байна[6].

АНУ-ын (*USP43–NF38*) фармакопейд карбамазепин 200 мг шахмалын уусалт нь Dissolution test 2 шаардлагын дагуу 15 минутанд 45-75%, 60 минутанд 75%-иас багагүй; Dissolution test 3 шаардлагын дагуу 15 минутанд 65-85%, 60 минутанд 75%-иас багагүй байх ёстой байдаг[2]. Судалгаанд авсан загвар шахмалын уусалт Dissolution test 2-ын шаардагыг хангаж байна.

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[12]. Судлаач Wael Ali (2013 он) нарын судалгаагаар Карбамазепин 200 мг шахмал гарган авсан ба Тегретолтой харьцуулахад f_2=63 байсан байна[7].

Дүгнэлт:

1. Карбамазепин 200 мг загвар болон Карбамазепин-Акри шахмалын эмийн бодисын чөлөөлөгдөлт АНУ-ын (*USP43–NF38)* фармакопейн Dissolution test 2-ын шаардлагыг, Тегретол нь Dissolution test 3-ын хангаж байна.
2. Карбамазепин 200 мг загвар шахмал эмийн уусалтыг Карбамазепин-Акри 200 мг шахмалтай харьцуулахад уусалтын зураглалын муруй нь адил байна. Тегретол 200 мг шахмалтай харьцуулахад уусалтын зураглалын муруй ялгаатай байна.

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

Ном зүй:

1. *Powell G, Saunders M, Rigby A, Marson AG. Immediate-release versus controlled-release carbamazepine in the treatment of epilepsy (Review) The Cochrane Collaboration, Issue 12, UK 2014. Pages 1-39.*
2. *USP-NF Carbamazepine tablets, Америкийн Нэгдсэн Улсын Фармакопей 43, USP43–NF38, 2020. Pages 743.*
3. *Карбамазепин. http://www.druginfo.mohs.mn, 2020.05.20.*
4. *Г.Мөнгөнтуул, Б.Энхзаяа, Д.Өлзийдулам, Л.Хүрэлбаатар, С.Пүрэвсүрэн. Дикломон ретард 100 мг уртасгасан үйлдэлтэй шахмал эмийн уусалтын харьцуулсан судалгаа: Эрүүл мэндийн шинжлэх ухаан сэтгүүл Vol.17, №1, (55) Тусгай дугаар, АШУҮИС, Улаанбаатар хот, Монгол улс, 2020. Хуудас 222-224.*
5. *Chandan Kumar Brahma, Vidya Sagar Gali. Design formulation and evaluation of chronotherapeutic drug delivery system of carbamazepine treatment for epileptic seizures: International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences Vol.3, JK Welfare & Pharmascope Foundation, India, 2012. Pages 661-669.*
6. *Mehrina Nazmi, S.M. Ashraful Islam, Mohiuddin Ahmed Bhuiyan, Md. Selim Reza. Effect of superdisintegrants and their mode of incorporation on disintegration time and release profile of carbamazepine from immediate release tablet: Journal of Applied Pharmaceutical Science Vol.3 (05), Saudi Arabia, 2013. Pages 080-084.*
7. *Wael ali, alia a. Badawi, mahmoud a. Mahdy, hanan m. El-nahas. Formulation and evaluation of carbamazepine 200mg immediate release tablets using polyethylene glycol 6000: International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol 5, Suppl 1, 2013. Pages 114-119.*
8. *Roshan Bodhea, Rameshwar Deshmukhb, Ashish Goralea, Rajendra Shindec, Pankaj Bodheb. Formulation, development and evaluation of carbamazepine extended release tablet: Dissolution apparatus USP, World Journal of Pharmaceutical Research, Vol.4, Suppl 4, 2019. Pages 345-351.*
9. *List of comparator products for bioequivalence studies: National Pharmaceutical Regulatory Agency, Malaysia, 2019. 2020.01.10*
10. *Vinod P. Shah, Yi Tsong, Pradeep Sathe, Roger L. Williams. Dissolution Profile Comparison Using Similarity factor f_2: http://dissolutiontech.com/DTresour/899Art/DissProfile.html, 2022.02.20.*
11. *Annex 5 General background notes on the list of international comparator pharmaceutical products. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex5. 2022.04.26.*
12. *Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products, WHO Technical Report series, №902, 2002. Pages 186-189.*

Comparitive study on dissolution rates of carbamazepine tablets

Shinebayar N[1,2], Davaadagva D[1], Enkhzaya B[2], Ulziidulam D[2], Khurelbaatar L[2], Jambaninj D[1]

[1]School of Pharmacy, MNUMS
[2]Monos Pharma LLC
E-mail: Shinebayar.n@monos.mn, Tel: 99145076

Background: Carbamazepine is a dibenzazepine derived anti-epileptic drug. It has anti-depression, anti-desperation, sedation of aggressive outbursts, reduce urine output and analgesic properties for neuropathic pain. In the previous study, we selected the appropriate excipients based on the specific properties of the active pharmaceutical ingredient-carbamazepine, developed the technology, and Carbamazepine 200 mg model tablet.
Aim: To study the bioequivalence of Carbamazepine 200 mg model by *in vitro* dissolution method comparision
Materials and Methods: The drug release of model tablet was determined *in vitro* by methodology of USP43–NF38. Therapeutic bioequivalence was compared with 2 comparator products: Tegretol from Novartis, Carbamazepine-Akri, which high market sales in Mongolia. The standard Carbamazepine was supplied from Sigma Aldrich Co.,Ltd. Drug release of the Carbamazepine 200 mg model tablet was determined by dissolution apparatus II, paddles, 75 rpm in 1% sodium lauryl sulfate buffer medium, 900 ml. The difference and similarity factors were calculated by mathematical modeling based on results of drug release.
Results: Drug release of tablets was satisfied requirement of USP43-NF38. Carbamazepine 200 mg model tablet and Carbamazepine-Akri were met USP *Dissolution Test 2*. Tegretol was met USP *Dissolution Test 3.* The value of similarity and difference factor Carbamazepine 200 mg model tablet were f_2=63.5, f_1=0.81 when in comparison with Carbamazepine-Akri and f_2=36, f_1=16.6 by comparing with Tegretol.
Discussion: Dissolution of carbamazepine 200 mg tablets should be 45-75% in 15 minutes and not less than 75% in 60 minutes by Dissolution test 2 according to US pharmacopoeia (USP43 – NF38). And dissolution rate should be 65-85% at 15 minutes, not less 75% at 60 minutes by Dissolution test 3. Carbamazepine 200 mg model tablets met the requirements of Dissolution test 2. As a result of the solubility study, the solubility map is considered to be the same if the similarity factor is f_2=50-100 and the difference factor is f_1=0-15.
Conclusion: Drug release of Carbamazepine 200 mg model tablet and Carbamazepine-Akri met the requirements of Dissolution test 2 by USP (USP43 – NF38). Drug release of Tegretol met Dissolution test 3. The solubility mapping curve is the same for Carbamazepine 200 mg model tablets compared to Carbamazepine-Akri 200 mg tablets. The curve was different for Carbamazepine 200 mg model tablets compared to Tegretol tablets.

Keywords: therapeutic bioequivalence, dissolution profile, similarity and difference factor.