Монгол улсын эмийн бүртгэлд бүртгэгдсэн ерөнхий нэршлийн эмийн биоэквивалент чанарын судалгаа

Т.Тунгалаг[1], Т.Мөнхтуул[1], С.Мөнхбат[1], С.Пүрэвсүрэн[1]

[1]АШУҮИС, Эм зүйн сургууль, Эмнэлзүйн эм зүй, менежментийн тэнхим
Цахим шуудан: tungaa7764@gmail.com, Утас: 99037764

Түлхүүр үг:

Ерөнхий нэршлийн эм
Биоэквивалент чанар
Биохүрэхүй
Эмийн бүртгэл

Товч утга:

Үндэслэл: Монгол улсын эмийн бүртгэлд эмийг эмчилгээний идэвхийг нь харгалзан бүртгэж буй эсэхэд дүн шинжилгээ хийж, цаашид эмийн бүртгэлийг сайжруулах шаардлагатай байгаа нь энэхүү судалгааны үндэслэл болж байна. **Зорилго:** Монгол улсын эмийн бүртгэлд ерөнхий нэршлийн эмийг биоэквивалент чанарын судалгаанд үндэслэн бүртгэж буй байдлыг судлах. **Арга, аргачлал:** Баримтын судалгааг Эм, эмнэлгийн хэрэгслийн хяналт зохицуулалтын газрын архивд хадгалагдаж буй бүртгэлийн материалд хийв. 2020, 2021 онд бүртгэгдсэн ерөнхий нэршлийн 105 эмийн бүртгэлийн материалаас судалгааны мэдээллийг 34 асуулт бүхий судалгааны картаар цуглуулсан. Үр дүнгийн тоон үзүүлэлтийн статистик боловсруулалтыг SPSS-26 программаар ашиглан хийж, чанарын хувьсагчдад давтамж, эзлэх хувийг тус тус тооцов. Ингээд $p<0.05$ байгаа үед статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай гэж үзэв. **Үр дүн:** Судалгаанд хамрагдсан 105 нэр төрлийн 42 (40%) эмэнд биоэквивалент чанарын судалгаа хийсэн ба 63 (60%) эмэнд хийгээгүй, 61.9% нь шахмал, 89.5% нь жироор олгодог эм тус тус байв. Үйлдвэрлэсэн улсаар нь авч үзэхэд 21.6% (24) нь Их Британи, Умард Ирландын Нэгдсэн Вант улсад, 12.6% (14) нь БНСУ-д, 10% (12) нь БНЭУ-д үйлдвэрлэгдсэн эм байсан нь хамгийн их хувийг эзэлж байна. АТС кодын ангиллаар авч үзвэл судалгаанд хамрагдсан болон биоэквивалент чанарын судалгаа хийгдсэн эмэнд Зүрх судасны тогтолцооны эмгэгт хэрэглэх эм хамгийн их хувийг эзэлж байна. Биоэквивалент чанарын судалгаанд ашигласан аргыг авч үзвэл 78.6%-д ин виво аргаар, 2.4%-д ин витро аргаар, 19%-д ин витро болон ин виво аргыг хослуулан эквивалент чанарын судалгааг хийсэн байна. Ин виво аргаар уусалтын харьцуулсан судалгаа хийсэн бол ин виво судалгаанд фармакокинетикийн судалгааг хамгийн ихээр буюу 91%-д нь хийсэн байна. **Дүгнэлт:** 1. Судалгаанд хамрагдсан эмийн 40%-д биоэквивалентын чанарын судалгаа хийгдсэн байгаа нь ерөнхий нэршлийн эмийг биоэквивалент чанарт нь үндэслэн бүртгэх тогтолцоог сайжруулах шаардлагатайг харуулж байна. 2. Биоэквивалент чанарын судалгаа хийгдсэн эмийн 91%-д нь ин виво аргаар судалгааг хийсэн байна.

Үндэслэл: Эмчилгээний өндөр идэвхтэй, аюулгүй, чанартай эмээр хүн ам, эрүүл мэндийн байгууллагыг жигд, хүртээмжтэй, тасралтгүй хангах нь манай улсын төдийгүй бусад улс орны эм зүйн салбарын үйл ажиллагаанд баримтлах эрхэм зорилго байдаг.[1] Төрөөс эмийн талаар баримтлах бодлогод эмийн бүртгэлд бүртгэгдсэн өндөр идэвхтэй, чанарын баталгаатай, аюулгүй эмээр эрүүл мэндийн байгууллага, мал эмнэлэг, хүн амыг тасралтгүй, хүртээмжтэй, жигд хангах, эмийн зохистой хэрэглээг төлөвшүүлэхэд чиглэнэ гэж заасан.[2] Манай улсад эмийн бүртгэлийн үйл ажиллагааг 1994 оноос хэрэгжүүлж байгаа бөгөөд тус үйл ажиллагаанд Эрүүл мэндийн сайдын 2019 оны А/295 тоот тушаалаар баталсан Эм, эмийн түүхий эд, биологийн идэвхт бүтээгдэхүүнийг бүртгэх журмыг мөрдөж байна.[3] 2022 оны байдлаар манай улсын эмийн бүртгэлд 58 улсын 758 үйлдвэрлэгчийн 4191 эм бүртгэлтэй байна.[4]

Ерөнхий нэршлийн эм үйлдвэрлэгч анхдагч бүтээгдэхүүний эмийн идэвхт бүрэлдэхүүнийг ашиглан эм үйлдвэрлэх эрхтэй болж байгаа хэдий ч тухайн анхдагч бүтээгдэхүүнийг хөгжүүлсэн үйлдвэр эмийн технологийг хадгалан авч үлддэг тул ерөнхий нэршлийн эм үйлдвэрлэгч өөрийн технологийг боловсруулах шаардлагатай. Эмийн эмчилгээний үр нөлөөнд эм үйлдвэрлэх технологи, эмийн идэвхит бүрэлдэхүүн, туслах бодис чухал үүрэг гүйцэтгэдэг тул ерөнхий нэршлийн эм анхдагч бүтээгдэхүүнтэй адил үр нөлөө үзүүлэхгүй байх магадлалтай байдаг.[5] Иймд ерөнхий нэршлийн эмэнд харьцуулах бүтээгдэхүүнтэй эмчилгээний ижил үр нөлөө үзүүлэх шаардлагыг тавьж, биоэквивалент чанарт нь үндэслэн эмийн бүртгэлд бүртгэдэг юм.[5,6]

Монгол улсын эмийн бүртгэлийн журмын 2012 оны өөрчлөлтөөр эмийг бүртгэхэд биохүрэхүйн судалгааг шаардах болсон хэдий ч энэхүү заалтын мөрдөлт хангалтгүй байна.[7] Монгол улсын эмийн бүртгэлд эмийг эмчилгээний идэвхийг нь харгалзан бүртгэж буй эсэхэд дүн шинжилгээ хийж, цаашид эмийн бүртгэлийг сайжруулах шаардлагатай байгаа нь энэхүү судалгааны үндэслэл боллоо.

Зорилго: Монгол улсын эмийн бүртгэлд ерөнхий нэршлийн эмийг биоэквивалент чанарын судалгаанд үндэслэн бүртгэж буй байдлыг судлах

Зорилт:

1. Шинээр бүртгэгдсэн ерөнхий нэршлийн шахмал, капсултай эмэнд биоэквивалент чанарыг судалгаа хийсэн байдлыг тогтоох
2. Биоэквивалент чанарын судалгаа хийсэн аргыг тогтоох

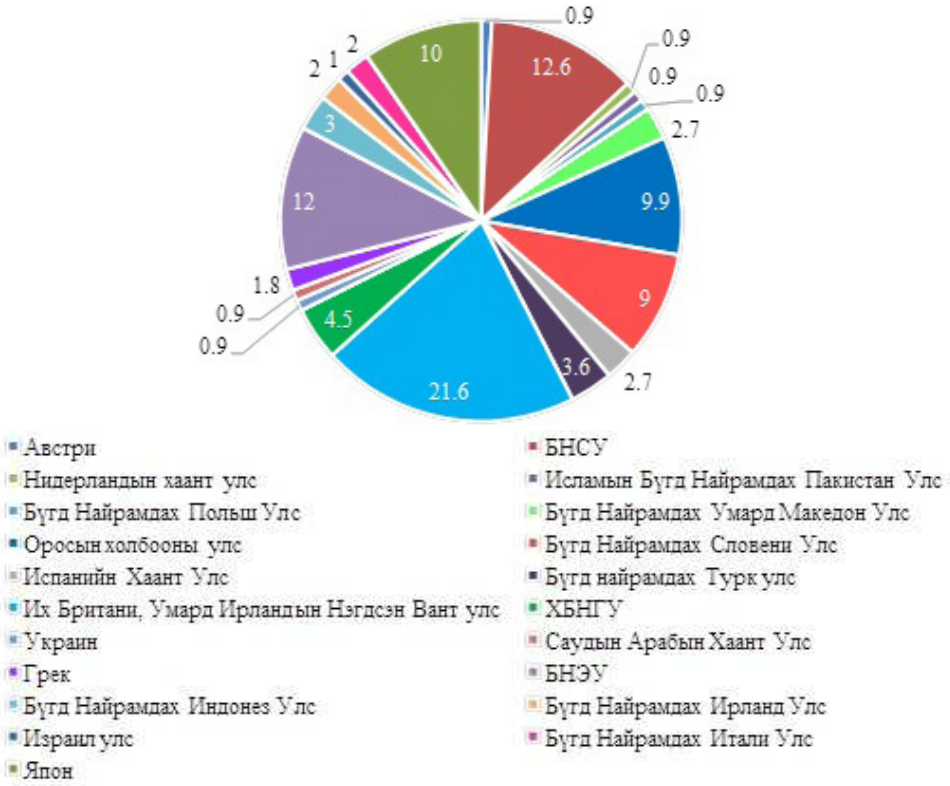
Арга, аргачлал: Баримтын судалгааг Эм, эмнэлгийн хэрэгслийн хяналт зохицуулалтын газрын архивд хадгалагдаж буй бүртгэлийн материалаас санамсаргүй түүврийн аргаар 2020, 2021 онд бүртгэгдсэн ерөнхий нэршлийн 105 эмийн материалыг авч хийсэн. Бүртгэлийн материалаас судалгааны мэдээллийг олон улсад биоэквивалент чанарын судалгааны талаар хэвлэгдсэн материал болон биоэквивалент чанарын судалгааны талаарх удирдамжуудад үндэслэн боловсруулсан 34 асуулт бүхий судалгааны картаар цуглуулсан. Судалгааны мэдээллийг Microsoft Excel программаар нэгтгэж, үр дүнгийн тоон үзүүлэлтийн статистик боловсруулалтыг SPSS-26 программыг ашиглан хийж, чанарын хувьсагчдад давтамж, эзлэх хувийг тус тус тооцов. Биоэквивалент чанарын судалгаа хийсэн эсэхэд нөлөөлөх хүчин зүйлийн хамаарлыг пирсоны корреляциар тооцож, $r<0.3$ бол сул, 0.3-0.5 бол дунд зэргийн хамааралтай гэж үзсэн. $p<0.05$ байгаа үед статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай гэж үзэв. Судалгааг АШУҮИС-ийн Судалгааны Ёс Зүйн Хорооны 2021.04.14-ний өдрийн хурлын (дугаар 344/21-22) зөвшөөрлөөр хийсэн.

Үр дүн: Судалгаанд 105 нэр төрлийн эмийн 42 (40%) эмэнд биоэквивалент чанарын судалгааг хийсэн, 63 (60%) эмэнд хийгээгүй байв. (Хүснэгт 1)

Хүснэгт 1. Судалгаанд хамрагдсан эмүүдийн эмийн хэлбэр ба олгох нөхцөл

Үзүүлэлт		Судалгаанд хамрагдсан нийт эм (N=105)		Биоэквивалент чанарын судалгаа хийгдсэн эм (N=42)	
		N	%	N	%
Эмийн хэлбэр	Шахмал	65	61.9	25	59.5
	Капсул	10	9.5	1	2.4
	Бүрхүүлтэй шахмал	10	9.5	3	7.1
	Хальсан бүрхүүлтэй шахмал	19	18.1	12	28.6
	Зохицуулалттай чөлөөлөгддөг шахмал	1	1.0	1	2.4
Эмийг олгох нөхцөл	Жороор олгох	94	89.5	38	90.5
	Жоргүй олгох	11	10.5	4	9.5
Нийт		**105**	**100.0**	**42**	**100.0**

Судалгаанд хамрагдсан эмүүдийг үйлдвэрлэсэн улсаар авч үзэхэд Их Британи, Умард Ирландын Нэгдсэн Вант улсын 24 (21.6%), БНСУ-ын 14 (12.6%) БНЭУ-ын 12 (10%) эм байсан нь хамгийн их хувийг эзэлж байна. Биоэквивалент чанарын судалгаа хийсэн эсэх нь тухайн эмийг үйлдвэрлэсэн улстай статистик ач холбогдол бүхий сул хамаарал байгаа нь ажиглагдлаа ($r=0.262$, $p<0.01$). (Зураг 1)



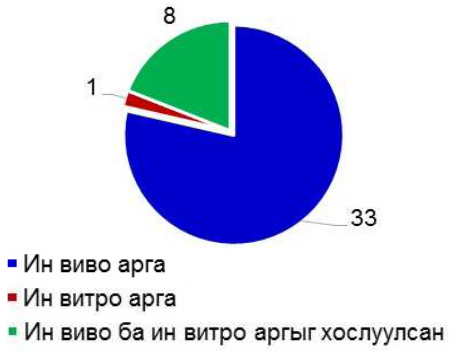
Зураг 1. Судалгаанд хамрагдсан эм (үйлдвэрлэсэн улсаар)

Судалгаанд хамрагдсан эмийг АТС кодын ангиллаар авч үзвэл судалгаанд хамрагдсан болон биоэквивалент чанарын судалгаа хийгдсэн эмэнд Зүрх судасны тогтолцооны эмгэгт хэрэглэх эм хамгийн их хувийг эзэлж байна (Хүснэгт 2).

Хүснэгт 2. Судалгаанд хамрагдсан эм, АТС ангиллаар

АТС код	АТС кодын ангилалд хамаарах эмийн бүлэг	Судалгаанд хамрагдсан нийт эм (N=105)		Биоэквивалент чанарын судалгаа хийгдсэн эм (N=42)	
		N	%	N	%
A	Хоол боловсруулах замын эмгэгт хэрэглэх эм	10	9.5	3	7.1
B	Цус, цусны эрхтэн системд хэрэглэх эм	5	4.8	2	4.8
C	Зүрх судасны тогтолцооны эмгэгт хэрэглэх эм	28	26.7	16	38.1
G	Шээс, бэлгийн тогтолцоо болон бэлгийн даавар, шавжийн эсрэг бэлдмэл	3	2.9	1	2.4
H	Бэлгийн даавар, инсулинаас бусад тогтолцооны дааврын бэлдмэл	1	1.0	1	2.4
J	Нянгийн эсрэг хэрэглэх эм	22	21.0	5	11.9
L	Хавдрын эсрэг болон дархлаа нөлөөт бодис	3	2.9	1	2.4
M	Булчин, тулгуур эрхтэний тогтолцооны эмгэгт хэрэглэх эм	6	5.7	3	7.1
N	Төв мэдрэлийн тогтолцооны эмгэгт хэрэглэх эм	11	10.5	6	14.3
P	Паразит, шавьжийн эсрэг бэлдмэл	4	3.8	19	0.5
R	Амьсгалын тогтолцооны эмгэгт хэрэглэх эм	11	10.5	3	7.1
S	Мэдрэхүйн эрхтэний эмгэгт хэрэглэх эм	1	1.0		
Нийт		**105**	**100.0**	**42**	**100.0**

Биоэквивалент чанарын судалгаанд ашигласан аргыг авч үзвэл 78.6%-д ин виво аргаар, 2.4%-д ин витро аргаар, 19%-д ин витро болон ин виво аргыг хослуулан эквивалент чанарын судалгааг хийсэн байна. Судалгаа хийсэн арга нь эмийн хэлбэртэй статистик ач холбогдол бүхий дунд зэргийн хамаарал байгаа нь ажиглагдлаа ($r=0.458$, $p<0.01$). (Зураг 2).



Зураг 2. Биоэквивалент чанарын судалгаанд ашигласан аргууд

Ин витро аргаар уусалтын харьцуулсан судалгаа хийсэн бол ин виво судалгаанд фармакокинетикийн судалгааг хамгийн ихээр буюу 90.24%-д нь хийсэн байна (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. Ин виво судалгаанд ашигласан арын загварыг тодорхойлсон дүн (хувиар)

Судалгааны арга	N	%
Фармакокинетикийн судалгаа	37	90.24
Фармакодинамикийн болон эмнэлзүйн судалгаа	1	2.44
Фармакокинетикийн болон эмнэлзүйн судалгаа	2	4.88
Фармакокинетикийн, фармакодинамикийн болон эмнэлзүйн судалгаа	1	2.44
Нийт	**41**	**100.0**

Хэлцэмж: Эмийн үйлдвэр ерөнхий нэршлийн эмийг үйлдвэрлэлд нэвтрүүлэхдээ өөрийн бүтээгдэхүүнийг харьцуулах бүтээгдэхүүнтэй биоэквивалент гэдгийг нотлосон үр дүнд үндэслэн Эмийн зохицуулалтын байгууллага уг эмийг бүртгэж, зах зээлд гаргах зөвшөөрлийг олгодог. Ерөнхий нэршлийн эмэнд Биоэквивалент чанарын судалгааг ДЭМБ-ын болон Европын эмийн агентлаг, АНУ-ын Хүнс, Эмийн газраас гаргасан удирдамжийг ашиглан хийдэг байна.[8-10]

Манай улсад эмийн биоэквивалент чанарын талаарх цөөнгүй судалгаа хийгдсэн байдаг. Судлаач Т.Цэнд-Аюуш (2016) нар эх орны эмийн үйлдвэрт үйлдвэрлэж буй ДЭМБ-ын Зайлшгүй шаардлагатай эмийн жагсаалтад орсон эмийг Биофармацийн ангиллын системийн удирдамжийн дагуу ангилахад 3 эм IV бүлэгт хамрагдаж байгаа тул in vivo аргаар биоэквивалент чанарын судалгааг зайлшгүй хийх шаардлагатай, харин II-р бүлэгт 13, III-р бүлэгт 7 эм байгаагаас нэмэлт шалгуурыг харгалзан in vivo аргаар судалгааг хийх шаардлагатай эсэхийг шийдвэрлэх нь зүйтэй гэж дүгнэсэн байна.[10] Судлаач Г.Азжаргал (2019) нар "Монгол улсын зах зээл дэх зарим ципрофлоксацин эмийн in vitro орчинд хийсэн чанарын судалгаа болон нийцлийн судалгаа"-ны хүрээнд Монгол улсын зах зээлээс 6 өөр улсад үйлдвэрлэсэн ципрофлоксацин эмийг Sandoz үйлдвэрийн брэнд эмтэй харьцуулан судлахад 5 өөр үйлдвэрлэгчийн дээж чанарын шаардлага хангаж, уусалтаар эмүүдийн ижил төст болон ялгаатай фактор тодорхойлоход давсны хүчлийн орчинд Сандоз үйлдвэрийн эмтэй B,C үйлдвэрлэгчийн эмүүд тохирсон үр дүнг үзүүлсэн байна.[11] Судлаач Б.Номин (2023) нар зах зээлээс дөрвөн үйлдвэрлэгчийн ципрофлоксацин 500 мг шахмал эмийг авч шинжлэн уусалтаар бүгд фармакопейн шаардлага хангасан, 2 үйлдвэрлэгчийн уусалтын муруй адил байгааг, мөн таван үйлдвэрлэгчийн кларитромицин 500 мг шахмал уусалтаар фармакопейн шаардлага хангасан, 2 үйлдвэрлэгчийн уусалтын муруй ижил хүчин зүйлээрээ адилхан байгааг тогтоосон байна.[12]

Эдгээр судалгааны болон бидний судалгааны үр дүн Монгол улсын эмийн бүртгэлд ерөнхий нэршлийг эмийг билэквивалент чанарт үндэслэн бүртгэх шаардлагатайг харуулж байна. Энэ нь зах зээлийг эмчилгээний өндөр идэвхтэй ерөнхий нэршлийн эмээр хангахад чухал ач холбогдолтой тул эмийн бүртгэлд тавигдах шаардлагад уг үзүүлэлтийг оруулж, энэхүү зохицуулалтыг мөрдөн ажиллах шаардлагатай байна.

Дүгнэлт:

1. Судалгаанд хамрагдсан эмийн 40%-д биоэквивалентын чанарын судалгаа хийгдсэн байгаа нь ерөнхий нэршлийн эмийг биоэквивалент чанарт нь үндэслэн бүртгэх тогтолцоог сайжруулах шаардлагатайг харуулж байна.
2. Биоэквивалент чанарын судалгаа хийгдсэн эмийн 91%-д нь ин виво аргаар судалгааг хийсэн байна.

Ном зүй:

1. *С.Пүрэвсүрэн. Биофармаци. Соёмбо принтинг. Улаанбаатар. 2021 х.177-210*
2. *Улсын их хурал. Монгол улсын Эм, эмнэлгийн хэрэгслийн тухай хууль. 2024.01.08*
3. *Эрүүл мэндийн яам. Эм, эмийн түүхий эд, биологийн идэвхт бүтээгдэхүүнийг бүртгэх журам, 2019 х.2-4*
4. *Эм, эмнэлгийн хэрэгслийн хяналт, зохицуулалтын газар. Эм зүйн салбарын үзүүлэлт-2022. Улаанбаатар. 2022 х.32-35*
5. *С.Пүрэвсүрэн. Ерөнхий нэршлийн эмийг зах зээлд гаргах зөвшөөрөл олгох асуудалд. Эм зүй сэтгүүл. 2021 №4 (71). х.205-209.*
6. *C.-P. Milne, L.A. Cabanilla, in Comprehensive Medicinal Chemistry II, 2007. 2024.01.09*
7. *Munkhtuul T, Tsetsensanaa G, Munkhbat S, Purevsuren S. International conference on development and new approaches in pharmacy. Abstract book. Ulaanbaatar, Mongolia. September 2023.x.11.*
8. *Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO Technical Report Series, No. 992, Annex 7 with a new Appendix 2. WHO Technical Report Series. No. 1003, 2017. 2024.01.08*
9. *Guideline on the investigation of bioequivalence. European Medicines Agency, London. 20 January 2010 Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr. 2024.01.09*
10. *U.S. Food and Drug Administration. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs — General Considerations. March 2014. 2024.01.10*
11. *Т.Цэнд-Аюуш. Шахмал болон капсултай эмийн чанарын шинжилгээний үр дүнд хийсэн судалгаа. Эм зүйн ухааны магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл. Улаанбаатар. 2016. х. 7*
12. *Г.Азжаргал. Монгол улсын зах зээл дэх зарим ципрофлоксацин эмийн in-vitro орчинд хийсэн чанарын болон нийцлийн судалгаа. Эм зүйн ухааны магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл. 2019. х. 4-5*
13. *Б.Номин. Зарим антибиотикийн идэвхийг тодорхойлох асуудалд. Эм зүйн ухааны магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл. Улаанбаатар. 2023.*

Bioequivalence study of generic medicines registered in the Medicines registration of Mongolia

Tungalag T[1], Munkhtuul T[1], Munkhbat S[1], Purevsuren S[1]

[1]Department of Clinical pharmacy and pharmaceutical management, School of Pharmacy, MNUMS
E-mail: tungaa7764@gmail.com, Tel: +976-99037764

Background: The basis of this study is to analyse whether medicines are registered in Mongolia's medicines registration based on their efficacy and further improve the medicines registration.
Aim: Studying the registration of generic medicines in Mongolia's medicines registration based on bioequivalence study results.
Materials and Methods: The document analyses were carried out in the dossiers in the Medicine and Medical Devices Regulatory Authority archives. Study data were collected from 105 generic medicines dossiers registered in 2020 and 2021 using a survey card with 34 questions. The descriptive statistics were performed using the SPSS-26.0 statistical program to calculate the frequency and percentage of qualitative variables. The correlation between the factors was calculated by Pearson's correlation. A statistically significant difference was considered in the case of $p<0.05$.
Results: Of the 105 medicines studied, bioequivalence studies have been done on 42 (40%) medicines and 63 (60%) not. 61.9% of the studied medicines were tablets, and 89.5% were prescription medicines. Among the studied medicines, 21.6% (24) were produced in the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, 12.6% (14) in the Republic of Korea, and 10% (12) in the Republic of India. According to the ATS code category, among the medicines and bioequivalence studies studied, medicines used for cardiovascular system disorders have the largest share. Regarding bioequivalence studies, 78.6% were performed in vivo, 2.4% were conducted in vitro, and 19% combined in vitro and in vivo methods. In vivo comparative dissolution studies were performed, while in vivo pharmacokinetic studies were performed the most (91%).
Conclusions:

1. Bioequivalence studies have been conducted for 40% of the studied medicines, which indicates the need to improve the registration system of generic medicines based on their bioequivalence.
2. Bioequivalence studies have been conducted in vivo for 91% of the studied medicines.

Keywords: Generic medicines, Bioequivalence, Bioavailability, Medicines registration