

Уламжлалт талх эмийг орчин үеийн эмийн хэлбэрт оруулах технологийн судалгаанаас

Ганчимэг Г., Лхаасүрэн Р., Одчимэг Б., Бадамцэцэг С., Сугармаа Б., Баянмөнх А., Лхагва Л., Цэцэгмаа С., Хүрэлбаатар Л.

“Монос” групп, Эм судлалын хүрээлэн
И-мэйл: ganchimeg.ga@monos.mn

Abstract

Technological study to convert traditional powder medicine into modern dosage formulation

Ganchimeg G., Lkhaasuren R., Odchimeg B., Badamtsetseg S., Sugarmaa B., Bayanmunkh A., Lkhagva L., Tsetsegmaa S., Khurelbaatar L.

“Monos” group, Drug Research Institute
e-mail: ganchimeg.ga@monos.mn

Introduction

The Mongolian people have been using traditional medicine for hundreds of years. However, there is a need to produce traditional medicinal dosage forms such as capsules, tablets, decoctions easier to drink, store and transport, and to standardize not only finished product, but the raw materials used for traditional medicines in line with the current drug production, drug quality and safety requirements. Therefore, in this study, we aim to standardize five ingredients of a traditional powder medicine, which have been widely used for colds and flu in Mongolian, Chinese and Tibetan traditional medicine practice, and to convert the powder drug into tablet form using qualified raw materials.

Materials and Methods

The study to convert multi-ingredient traditional powder into tablet was carried out at the Experimental production pharmaceutical technology unit and Pharmaceutical chemistry Laboratory of the Drug research institute, Monos Group, and the Quality control laboratory of medicine of Monos Pharm LLC.

Result

All raw materials were standardized and wet granulation method was used to prepare granules for the tableting with qualified raw materials. 4 different models of the tablet form was prepared and investigated. It was determined that model X-2 fully meets the general requirements for the tablet form.

Keywords: Traditional powder medicine, tablet form, standardization

Рр. 38-42, Tables 4, References 15

Үндэслэл

ДЭМБ-ын 2017 оны мэдээллээр орчноос хамааралтай халдварт бус өвчлөлийн тэргүүлэх 10 шалтгаанд амьсгалын замын архаг өвчин, астма, амьсгалын дээд замын цочмог өвчлөл зэрэг орж байна [1]. 2018 оны Монгол улсын хүн

амын дотоод шилжих хөдөлгөөний судалгаанд нийслэл рүү чиглэх шилжилт хөдөлгөөн жил ирэх тусам улам өсөн нэмэгдэх хандлагатай байна [2]. Үүнтэй холбоотойгоор хүн ам хэт шигүү суурьшнаас тээврийн хэрэгсэлийн түгжрэл, үйлдвэр, авто машин болон гэр хорооллын утаа, тоос тоосонцор ихсэж агаарын

бохирдол нэмэгдэж байгаагаас гадна хүн амын дунд тамхидалт их байгаа нь амьсгалын тогтолцооны өвчин хүн амын өвчлөлийн тэргүүлэх шалтгаан болж байна [3,4]. Дэлхийн улс орнууд уламжлалт анагаах ухаанд хэрэглэгдэж ирсэн эм тангуудыг орчин үеийн анагаах ухааны практикт нэвтрүүлэх хандлага хурдацтайгаар нэмэгдэж байгаа ба ДЭМБ-ын “Ургамлын эм үйлдвэрлэлийн зохистой дадлын удирдамж”-д ургамлын гаралтай эмийн чанар, аюулгүй байдал, үр нөлөө хэрэглээг үнэлэх бүх шатанд GMP (Good manufacturing Practices) [5]-г баримтлахыг зөвлөж буй бөгөөд манай улс үндэсний эмийн үйлдвэрлэлд тавих ерөнхий шаардлага-улсын стандартууд [6,7]-ыг батлан гаргаж, Эрүүл мэндийн яамнаас 2019 онд гаргасан “Эм эмийн түүхий эд, биологийн идэвхт бүтээгдэхүүнийг бүртгэх журам”-аар үндэсний бүх эмийн үйлдвэрүүдэд GMP хэрэгжүүлсэн байх шаардлага тавигдаж байгаа юм [8]. Ургамлын эмийн түүхий эд, тэдгээрээс бэлтгэсэн эмийн хэлбэрүүдийн чанар, аюулгүй байдлын үзүүлэлтийг баталгаат арга, аргагүйн дагуу хийж гүйцэтгэх ба үр дүн нь улсын стандарт, фармакопейн шаардлагад тохирсон байх ёстой [9]. Өнөөгийн уламжлалт эмийн үйлдвэрлэл, чанар аюулгүй байдлын шаардлагад нийцүүлж талх, тан эмийн найрлага дахь түүхий эдийг стандартчилах, улмаар ууж хэрэглэх, хадгалах, тээвэрлэхэд хялбар орчин үеийн эмийн хэлбэрт оруулах шаардлага зүй ёсоор тавигдаж байна. Уламжлалт анагаах ухаанд уушгийг эдгэрүүлж хүчир цэрийг ховхлох чадалтай 5 найрлага бүхий талх эмийг өргөн хэрэглэж ирсэн [10] бөгөөд уг эм нь Монгол улсын эмийн бүртгэлд талх, үрэл хэлбэрээр үндэсний 7 үйлдвэрлэгчээс бүртгэгдсэн, жортой болон жоргүйгээр олгогдож байна [11].

Зорилго

Монгол улсын эмийн зах зээлд өргөнөөр хэрэглэгддэг уламжлалт талх эмийг стандартын шаардлага хангасан түүхий эд ашиглан шахмал хэлбэрт оруулах технологийн туршилтыг хийж гүйцэтгэхэд оршино.

Хэрэглэгдэхүүн, арга зүй

Шахмал эмийн судалгааг “Монос” Группын Эм судлалын хүрээлэнгийн Туршилт үйлдвэрлэлийн цехийг түшиглэн хийж гүйцэтгэв. Шахмалын найрлаганд орох үндсэн болон туслах бодисуудын чанарыг холбогдох улсын стандарт, фармакопейн шаардлагын дагуу Эм судлалын хүрээлэнгийн Эмийн химийн сектор, Монос группын Эм биобэлдмэлийн

сорилтын лабораторид тодорхойлж, МХЕГ-ын ХАБҮЛЛ-ийн Эмийн хяналтын лабораторийн шинжилгээгээр баталгаажуулсан. Судалгааны шахмал эмэнд хэрэглэгдэх тохиромжтой туслах бодисыг сонгохдоо хэд хэдэн хувилбар дэвшүүлж, холбогч бодисыг 1%, 3%-аар бэлтгэн шахмалын шахагдах чадвар болон бат бөх чанарт хэрхэн нөлөөлж байгааг; дүүргэгч бодисуудыг янз бүрийн харьцаа, хувилбараар авч шахмал

бэлтгэн шахмалын чанар хэрхэн өөрчлөгдөхийг тогтоохын зэрэгцээ мөхлөгийн шинж чанарыг судлахдаа урсах чанарыг И.А.Муравьев [12], асгарах жинг И.А.Муравьев Ю.Г.Пшуков нарын аргаар [13] тодорхойлж, Каррын индекс, Хауснерын харьцааг тогтоохдоо Ralph J Carr Jr нарын аргыг [14] тус тус ашигласан.

Судалгаанд 50 mesh-ийн фармакопейн шигшүүр, СН-150 маркийн холигч, ҮК-160 маркийн мөхлөгжүүлэгч, S-250 маркийн шахмалын машин ашиглаж гарган авсан шахмал эмийн үрэлтийн хүчний үйлчлэлийг даах бат бөх чадварыг фриаблиатор, даралтын хүчийг даах бат бөх чанарыг Hardness; задралтыг SY-6D маркийн багажаар тодорхойлж; шахмалд агуулагдах үйлчлэгч бодисын агууламжийг тогтоохдоо UV-M51 маркийн спектрофотометр, Shimadzu өндөр идэвхт шингэний хроматографийн багажийг тус тус хэрэглэсэн болно. Микробиологийн цэвэршилтийг Эрүүл мэндийн сайдын 2017 оны А/219 дугаар тушаалын 1 дүгээр хавсралтын 3Б–д заасан үзүүлэлтээр тодорхойлов [15].

Үр дүн

Судалгааны явцад үндсэн ба туслах бодисуудыг тодорхой харьцаагаар авч эхлээд шууд шахах аргыг хэрэглэхэд гарган авсан шахмал эм нь бат бөх чанаргүй маш амархан бутарч байсан учир бид нойтон мөхлөгжүүлэх аргыг хэрэглэн нийт 4 загварын шахмал эм гарган авсан.

Шахмалыг нойтон мөхлөгжүүлэх аргаар бэлтгэхдээ холбогч бодисоор поливинилпирролидоны 1% ба 3%-ын уусмалыг хэрэглэв. Нойтон массыг ширхэгжүүлэн RNK-14 маркийн хатаах шүүгээнд 45-50[°]С-д 3%-ын чийгтэй болтол 8 цаг хатааж, жигдрүүлсэний дараа гулсуулагч бодисыг нэмсэн.

Мөхлөгийн шинж чанарыг шалгахдаа чийг, асгарах жин, урсах чанар, мөхлөгийн шахагдах чадвар болох Каррын индекс, Хауснерын харьцаа зэргийг тодорхойлсныг дараах хүснэгтээр харуулав (Хүснэгт 1).

Table 1. Evaluation of granular properties of tablet models (n=5 Mean \pm SD)

Models	X-1		X-2		X-3		X-4	
	2 mm	2 mm	2 mm	2 mm	2 mm	2 mm	2 mm	2 mm
Granule size								
Binder	1%	3%	1%	3%	1%	3%	1%	3%
Moisture %	3.5	2.8	3.8	3.2	1.9	2.2	3.0	3.4
Bulk density g/sm ³	0.4 \pm 0.03	0.5 \pm 0.01	0.28 \pm 0.02	0.78 \pm 0.03	0.54 \pm 0.02	0.68 \pm 0.01	0.42 \pm 0.03	0.64 \pm 0.01
Carr's index %	26.67 \pm 0.05	26.68 \pm 0.03	15.96 \pm 0.01	14.22 \pm 0.01	23.40 \pm 0.02	20.56 \pm 0.01	27.59 \pm 0.03	25.06 \pm 0.01
Hausner ratio	1.07 \pm 0.03	1.09 \pm 0.02	1.21 \pm 0.01	1.1 \pm 0.01	1.28 \pm 0.06	1.25 \pm 0.05	1.30 \pm 0.01	1.29 \pm 0.02
Flowability g/sec	3.44	4.45	4.28	8.76	5.9	7.58	6.18	8.67

One factor ANOVA

P=0.0001

Хүснэгтээс харахад X-2 загварын мөхлөгийн асгарах жин 0.78 ± 0.03 г/см³, хауснерын харьцаа 1.1 ± 0.01 , каррын индекс 14.22 ± 0.01 , урсах чанар 8.76 г/сек, X-3 загварын мөхлөгийн асгарах жин 0.68 ± 0.01 г/см³, урсах чанар 7.58 г/сек, X-4 загварын 3 мөхлөгийн асгарах жин 0.64 ± 0.01 г/см³, урсах чанар 8.67 г/сек, байгаа нь бусад загварын мөхлөгийн үзүүлэлтээс сайн байгаа учраас эдгээр загваруудыг сонгон авч

уг загваруудыг цаашид шахах дамжлага руу шилжүүлэв.

Шахмал эмийн бат бөх чанар хэт өндөр байх нь ходоод гэдэсний замд эмийн идэвхт бодисын задралт, уусалтыг удаашруулж биошингэцийг бууруулдаг. Хүснэгт 2-т шахмалын эмийн даралтын хүч болон үрэлтийн хүчний бат бөх чанар ба зардалтын үзүүлэлтийг харуулав.

Table 2. Physical parameter of tablet models (n=5 Mean \pm SD)

Parameter	X-2	X-3	X-4
Hardness	1.34 MPa	0.47 MPa	0.86 MPa
Friability	99.87%	95.3%	98.6%
disintegration	20 min	8 min	40 min

One factor ANOVA

P>0.05

Дээрх загваруудаас X2 болон X4 шахмал нь МУҮФ-2017-н шахмал эмэнд тавигдах шаардлага хангасан. Гэвч X2 болон X4 шахмалын үзүүлэлтийг нарийвчлан шинжлэхэд X4 шахмал нь X2 шахмалаас бат бөх чанар бага задрах хугацаа нь өндөр байсан. Иймээс цаашдын судалгаанд X2 загварын шахмал

хамгийн тохиромжтойг болохыг тогтоож улмаар уг шахмал эмийн Үндэсний фармакопейн өгүүлэл (ҮФӨ) боловсруулж судалгааг үргэлжлүүлэн Монголын үндэсний фармакопей болон ҮФӨ-ийн шаардлагын дагуу бусад үзүүлэлтүүдийг шалгав.

Table 3. Quality parameters of tablets (X2)

Test parameter	Test specification	Test result
Appearance	Tablets with a round shape, smooth surface, yellowish, sour taste and a specific plant odor	Tablets with a round shape, smooth surface, yellowish, sour taste and a specific plant odor

Identification	Flavonoids (TLC)	Yellow-green spots appear at the same level as the standard substance.	complied
	Iridoid (TLC)	A brownish-pink spot of the same level as the standard substance appears.	complied
	Glycyrrhizic acid (HPLC)	Yellow spots appear at the same level as the standard substance.	complied
Average weight	0.38-0.42 g	0.3860 g	
Weight variation	Not more than $\pm 5\%$	+3.65%, -3.68%	
Disintegration	Not more than 60 min	18 min 21 sec	
Friability	Not less than 97%	99.83	
Hardness	>0.6 MPa	1.34 MPa	
Assay	Total flavonoids	Not less than 4 mg	4.17 mg
	Iridoid	Not less than 9.5 mg	9.70 mg
	Glycyrrhizic acid	Not less than 1 mg	1.42 mg

Түүнчлэн шахмал эмийн микробиологийн цэвэршилтын зэргийг тодорхойлсныг Хүснэгт 4-д харуулав.

Table 4. Microbial parameters of tablets (X2)

Microbial parameters	Specifications	Results
Total aerobic microbial count	Not more than 104 CFU/g	2*103
Total yeast, mold count	Not more than 102 CFU/g	≤ 10.0 CFU/g
Total Enterobacteriaceae and other gram negative enteric bacter count	Not more than 102 CFU/g	≤ 10.0 CFU/g
Absence of Staphylococcus aureus	Absent	complied
Absence of Escherichia coli	Absent	complied
Absence of Salmonella species	Absent	complied

Дүгнэлт:

5 найрлага бүхий уламжлалт талх эмийг шахмал эмийн хэлбэрт оруулах туршилт судалгаагаар Х-2 хувилбар чанар аюулгүйн шаардлага хангасан бөгөөд цаашид эмийн үйлдвэрлэлд нойтон мөхлөгжүүлэх аргаар бэлтгэж, 0.4 г-аар тугнан шахаж үйлдвэрлэх боломжтой байна.

Номзүй

1. World Health Organization. Preventing noncommunicable disease by reducing environmental risk factor, 2017.
2. Монгол улсын хүн амын дотоод шилжих хөдөлгөөний судалгаа, Олон улсын шилжилт хөдөлгөөний байгууллага, 2018.

3. Агаарын бохирдолын тухай товчхон, 2017.
4. Хүүхдийн эрүүл мэндэд агаарын бохирдлын үзүүлэх нөлөө, шийдвэрлэх арга зам, 2016.
5. WHO Guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines
6. Монгол улсын стандарт. Эмийн үйлдвэрт тавих ерөнхий шаардлага. MNS 5524-1:2014
7. Монгол улсын стандарт. Уламжлалт эмийн үйлдвэрт тавих ерөнхий шаардлага. MNS 5524-3:2015
8. ЭМЯ ЭМС-ын 2019 оны А/295 дугаар тушаал “Эм эмийн түүхий эд, биологийн идэвхт бүтээгдэхүүнийг бүртгэх журам”
9. WHO Quality control methods for herbal materials WHO.
10. Юй Чин Шиян Монгол эмийн жор 1990
11. <http://licemed.mohs.mn/>
12. Муравьев И.А. Технология лекарственных форм. 1990.Том 1, 2; с.223.
13. Муравьев И.А., Пшуков Ю.Г. Равновесный метод определения экстрактивных веществ в растительном сырье. Фармация. 1987; 6:17-21.
14. Отгонсүрэн Д., Чихэр өвсний үндэснээс матрикс шахмал эм гарган авах технологийн судалгаа, Эм зүйн ухааны докторын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл. АШУҮИС, 2020, УБ.
15. ЭМЯ Эрүүл мэндийн сайдын 2017 оны А/219 дугаар тушаал

*Танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:
Анагаахын шинжлэх ухааны доктор,
профессор Ч.Чимэдрагчаа*