

МЕТРОНИДАЗОЛ 500 МГ ШАХМАЛ ЭМИЙН *IN-VITRO* ОРЧИНД ХИЙСЭН ЧАНАРЫН СУДАЛГАА

Г.Азжаргал¹, Ц.Тунгалаа², Т.Отгончимэг³, Д.Гэрэлтуяа⁴

^{1,2,3}Эм Зүйн Шинжлэх Ухааны Их Сургууль

⁴Анагаахын Шинжлэх Ухааны Их сургууль, Эм зүйн сургууль

Azjargal.G@monos.mn

COMPARATIVE *IN VITRO* QUALITY EVALUATION OF METRONIDAZOLE TABLETS

Azjargal G¹, Tungalag Ts², Otgonchimeg T³, Gereltuya D⁴

^{1,2,3}Mongolian University of Pharmaceutical Sciences

Azjargal.G@monos.mn

МОНГОЛ
УЛСЫН
ФАРМАЦЕВТИК
УНДЭСЛЭЛ

Abstract

Introduction: Quality of pharmaceutical products is very important because drugs must be marketed as safe and therapeutically active formulations whose performance is consistent and predictable. The evaluation of the physical characteristics of the pharmaceutical products can ensure their quality as well as bioavailability and impart optimum therapeutic activity. Metronidazole was chosen for this comparative study because this drug is widely used worldwide in the treatment of amoebiasis and other microbial diseases.

Method: The quality control parameters of five different brands of metronidazole 500 mg tablets were determined weight variation, friability, hardness, and disintegration, dissolution and assay tests. All the tablets were evaluated for conformity with British Pharmacopoeia (BP) and Mongolian Pharmacopoeia-National Formulary (MP-NF) standards.

Results: Among five brands of tablets Brand M3 had lower mean weight variation of 0.8% and Brand M1 had highest mean weight variation of 3.42%. For friability test Brand M2 had the lowest mean friability (0.57) and Brand M1 had highest mean friability (1.51). The disintegration time for five brands of ciprofloxacin tablet obtained were in the subsequent order: Brand M1 (2.82 min) < Brand M3 (8.8 min) < Brand M4 (12.32 min) < Brand M5 (13.82 min) < Brand M1 (39.22 min).

Conclusion: The present study revealed that all of the leading brands (M1, M2, M3, M4, M5) of this tablet met the quality control parameters as per pharmacopoeial specifications.

Keywords: Metronidazole, *in vitro* comparative study, disintegration time, dissolution profile

Судалгааны үндэслэл

Эм гэдэг нь хүний болон мал, амьтны өвчнөөс урьдчилан сэргийлэх, дархлаажуулах, өвчнийг оношлох, эмчлэх зориулалттай, үйлдэл, чанар, аюулгүй байдал нь эм судлал, эм зүй, эмнэлзүйн судалгаа, туршилтаар нотлогдсон, нийлэг буюу амьтан, ургамал, эрдсийн гаралтай бодисыг эмийн хэлбэрт оруулсан, зохих тун, хэмжээгээр хэрэглэдэг бүтээгдэхүүнийг хэлнэ.^{1,2}

Монгол улсын эмийн бүртгэлд 2017 оны эцсийн байдлаар 56 улсын 4722 нэрийн эм, 241 эмийн түүхий эд, 1432 нэрийн биологийн идэвхт бүтээгдэхүүн бүртгэсэн бөгөөд ХБАБСХА буюу АТС ангиллаар хамгийн их бүртгэгдсэн нь нянгийн эсрэг үйлдэлтэй (n=488) эм байна.³

Монгол улсын эмийн бүртгэлийн

мэдээллийн сангаас эмийг нэр төрлөөр шинжлэхэд метронидазол эм нь 31 өөр нэр төрлөөр бүртгэгдсэнээс 14 нь шахмал, 8 нэр төрөл нь тарилгын уусмал, 6 нэр төрлөөр нүдний дусал, 3 нэр төрлөөр капсул эмийн хэлбэрээр тус тус бүртгэгджээ.^{3,4}

Эмийн чанарыг шалгах стандартын арга нь эмийн чанарыг зөвхөн тоон хэмжээ, физик химийн шинж чанараар нь тодорхойлоод зогсохгүй, тухайн эмийн өөрийнх нь жинхэнэ зориулалт, мөн чанарыг харуулж буй эсэхийг баталгаажуулах шаардлагатай талаар эрдэмтэд дурьдсан байдаг, өөрөөр хэлбэл эмийн эмчилгээний идэвх ямар байгаа, эмийн хэлбэр, эмийн тогтвортой байдал, нийцлээс хамааран бие махбодид эмийн идэвх нь өөрчлөгдөж болдогийг харуулж чадах талаар тэмдэглэсэн байна.⁵

ДЭМБ-ын 2017 оны тайланд бага болон дунд орлоготой орнуудад стандартын шаардлага хангаагүй, хуурамчаар үйлдэгдсэн эмнэлгийн бүтэгдэхүүний хэмжээ ойролцоогоор 10.5% байгаа бөгөөд 30.5 тэрбум ам доллар зарцуулсан байна. Бидний худалдан авч буй эмийн чанарын шаардлага хангадаг эсэх нь маш эргэлзээтэй хэвээр байгаа учир энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо.

Судалгааны зорилго:

Монгол улсад худалдаалагдаж буй метронидазол шахмал эмийн 4 улсын, 5 өөр үйлдвэрлэгчийн 500 мг шахмал эмийн чанарын үзүүлэлтийг тогтоох.

Судалгааны зорилт:

Монгол болон Фритиш фармакопейн аргачлалын дагуу шахмал эмийн чанарын шинжилгээний судалгааг явуулах.

Судалгааны арга зүй:

1. Сорьц цуглуулалт

Хүснэгт 1. Label information of five different brands of metronidazole tablets (500 mg)

№	Эмийн нэр	Эмийн хэлбэр	Тун хэмжээ	Үйлдвэрлэгч компани	Хүчинтэй хугацаа	Үнэ
1	Метронидазол	Шахмал	500мг	Incepta Pharmaceuticals Limited	2027.06.23	2300
2	Метронидазол	Шахмал	500мг	PT. Otto Pharmaceutical Industries	2028.08.28	3200
3	Метронидазол	Шахмал	500мг	Тунфарм эмийн үйлдвэр	2025.01.12	3400
4	Метронидазол	Шахмал	500мг	Моносфарм ХХК	2024.03.27	3500
5	Метронидазол	Шахмал	500мг	Hankook Korus Pharm Co.,Ltd	2027.11.05	3900

3. Судалгааны дээж

Монгол улсын эмийн зах зээлд өргөн хэрэглэгдэж байгаа метронидазол шахмал

Монгол Улсын Улаанбаатар хотод байрладаг өөр өөр эмийн сангуудаас 5 төрлийн брендийн (бренд бүрээс 20 шахмал) метронидазолын шахмалыг (500мг) цуглуулав. Сорьц бүрийн үйлдвэрлэсэн компани, үйлдвэрлэгдсэн огноо, дуусах хугацаа, үйлдвэрлэлийн лицензийн дугаар, багцын дугаар болон худалдан авах үеийн DAR дугаарыг зохих журмын дагуу харж хянав.

2. Сорьцын тодорхойлолт

Бренд бүрийн шошго дээрх хадгалах хугацаа 2 жил бөгөөд 1 шахмалдаа 500мг метронидазол агуулсан гэж тэмдэглэсэн байна. Шахмал бүрийн савлалт маш сайн байв. Судалгааны ажлын нэн тэргүүнд ялгаатай брендийн шахмалуудын хэлбэр, хэмжээ, өнгийг харж ажиглан, тэмдэглэв. 5 брендийн метронидазолын шахмалын шошгын мэдээллийг хүснэгт 1 үзүүлэв.

эмийн чанарын болон тоон үзүүлэлтүүдийг МУҮФ 2011, ИБУФ 2013 аргачлалын дагуу тодорхойлов.

Хүснэгт 2. Метронидазол шахмал эмийн ерөнхий шаардлага

№	Үзүүлэлт	Тавигдах шаардлага
1	Гадна байдал	Цагаан болон шаравтар туяатай, үнэргүй, гөлгөр гадаргуутай
2	Таних урвал	Шүлтийн уусмалтай урвалд орж улаан өнгийн уусмал үүснэ.
3	Шахмал эмийн дундаж жин, Шахмал эм тус бүрийн жингийн хэлбэлзэл	Шахмал эмийн жингийн зөвшөөргдөх хэлбэлзэлийн хэмжээ: 0.3 г болон түүнээс дээш 5%
4	Задрах хугацаа, минут	30.0-иас ихгүй хугацаанд задарна

5	Уусалт, %	70.0-с багагүй
6	Үрэлтийн хүчний үйлчлэлийг даах бат бөх чанар	97%-иас багагүй
	Даралтын хүчний үйлчлэлийг даах бат бөх чанар	0.45-1.2 мПА
7	Тооны тодорхойлолт	9.5.0-105.0

4. Тоон агууламж болон хольц тодорхойлох аргачлал

Нэг үйлдвэрийн шахмалаас 6 уусмал буюу 5 улсын үйлдвэрийн метронидазолын 30 уусмал бэлтгэв. Туршилтыг спектрофотометрт нэг уусмалаас 3 удаа буюу нэг үйлдвэрийн шахмал дээр 18 удаа хийнэ. Метронидазол шахмал эмийг сайтар нунтаглаад, нунтагласан эмнээс 0.08 г нарийвчлан жинлэн аваад 100 мл хэмжээст колбонд хийж, түүн дээрээ 40 мл 0.1 моль/л давсны хүчлийн уусмалд сэгсэрч уусгасан. Эм ууссаны дараа хэмжээс хүртэл 0.1 моль/л давсны хүчлийн уусмалаар дүүргэж, сэгсэрч хольсон. Уусмал шүүгээд 20 мл орчим шүүгдсийг асгаад шүүнэ. Шүүгдэсээс 1мл хэмжин аваад 200 мл-ийн хэмжээст

колбонд 0.1 моль/л давсны хүчлийн уусмал хийж холино. Уусмалын гэрэл шингээлтийг СФМ-н 277 нм долгионы уртад 3 удаа хэмжсэн. Гарсан хариу бүрийн дунджаар тооны тодорхойлолтын үзүүлэлтийг тодорхойлсон.

Судалгааны ажлын үр дүн :

1. Метронидакол 500 мг шахмал эмийн чанарын шинжилгээний дүн

Энэхүү судалгаанд дотоодын 2 цуврал, импортын 3 цуврал буюу нийт 5 үйлдвэрийн метронидазол 500мг бүхий дан найрлагатай шахмал эмийн чанарын шинжилгээг фармакопейн метронидазол шахмал эмэнд тавигдах ерөнхий шаардлагын дагуу нийт 8 үзүүлэлтээр тодорхойлсон (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. Метронидазол 500 мг шахмал эмийн чанарын зарим үзүүлэлтийн дүн

Код	Өнгө	Гадна байдал	Таних урвал	Дундаж жин, мг	Жингийн хэлбэлзэл, %	Бат бөх чанар, %	Үрэлтийн хүч
Шаардлага	Цагаан эсвэл цайвар шар	Талст нунтаг, үнэргүй	NaOH уусмалтай улаан өнгө	500 мг	+5.0-иас ихгүй		
Брэнд М1	+	+	+	514.2	2.48	81.2	0.58
Брэнд М2	+	+	+	521.9	2.01	32	0.67
Брэнд М3	+	+	+	506.8	1.80	58	0.54
Брэнд М4	+	+	+	501.2	0.55	86	0.93
Брэнд М5	+	+	+	528.1	2.31	88	0.94

Тайлбар: + тэмдэг шаардлага хангасан, - шаардлага хангаагүй

M1, M2, M3, M4, M5: 5 цувралын метронидазол 500мг-тай дан найрлагатай шахмал эм

2. Метронидазол 500 мг шахмал эмийн уусалт тодорхойлсон дүн

Метронидазол 500 мг шахмал эмийн уусалтыг МҮҮФ-ийн шаардлагын дагуу

шинжлэхэд бүх үйлдвэрлэгчийн бэлдмэл чанарын шаардлага хангаж байлаа (Хүснэгт 4).

Хүснэгт 4. Метронидазол 500 мг шахмал эмийн уусалт тодорхойлсон дүн

Уусалт, %	Шаардлага							
	10'	20'	25'	30'	35'	40'	45'	60'
M1	28	48	53	72	78	83	89	91
M2	33	54	64	73	75	81	85	87

M3	29	42	57	71	74	79	85	93	+
M4	51	64	81	88	91	98	100	102	+
M5	38	48	65	78	89	94	102	104	+

Тайлбар: + тэмдэг шаардлага хангасан, - шаардлага хангаагүй

- 3. Метронидазол 500 мг шахмал эмийн задралт тодорхойлсон дүн** мг шахмал эмийн задралтыг тодорхойлоход фармакопейн шаардлага хангаж байв (Хүснэгт Судалгааны хүрээнд метронидазол 500 5).

Хүснэгт 5. Метронидазол 500 мг шахмал эмийн задралт тодорхойлсон дүн

Задралт, минут		Шаардлага
		30.0-иас ихгүй
M1	13.27	+
M2	12.82	+
M3	8.1	+
M4	7.38	+
M5	13.12	+

Тайлбар: + тэмдэг шаардлага хангасан, - шаардлага хангаагүй

Таван үйлдвэрлэгчийн метронидазол шахмалыг кодлон (Брэнд: M1, M2, M3, M4, M5) МУҮФ болон ИБУФ аргын дагуу шинжлэн чанарыг харьцуулахад дундаж жингийн хэлбэлзэл, үрэлтийн хүч, даралтын хүч, задралтын, уусалтын хувьд бүх үйлдвэрлэгчийн эмүүд чанарын шаардлага хангаж байна.

4. Метронидазолын тоон агууламж тодорхойлсон дүн

Судалгаанд хамрагдсан 5 үйлдвэрлэгчийн метронидазолын тоон агууламжийг ИБУФ болон МУҮФ-ийн аргын дагуу спектрофотометрийн аргаар тодорхойлон харьцуулан үзлээ. Тоон агууламжийг тодорхойлон судлахад судалгааны дээжүүдийн тооны тодорхойлолтын хувьд бүгд чанарын шаардлага хангаж байна.

Хүснэгт 6. Метронидазол 500 мг шахмалын тоон агууламж тодорхойлсон дүн

Код	Тоон агууламж, %	Шаардлага
		95%-иас багагүй, 105%-иас ихгүй
A	95.50	+
B	97.50	+
C	99.30	+
D	98.10	+
E	98.40	+

Тайлбар: + тэмдэг шаардлага хангасан, - шаардлага хангаагүй

Дүгнэлт: Судалгаанд хамруулсан үндэсний болон таван үйлдвэрлэгчийн импортын метронидазол 500мг шахмал эмийн чанарын үзүүлэлтүүд нь (гадна байдал, дундаж жин, жингийн хэлбэлзэл, уусалт, задралт, бат бөх чанар, үрэлтийн хүч)-ийг тодорхойлоход МУҮФ болон ИБУФ-н бүх шаардлагыг хангаж байв. Борлуулагдаж буй эмийн бүтээгдэхүүний чанарын талаарх олон нийтийн мэдлэгийг нэмэгдүүлэх, мөн эмнэлзүйн салбарыг сайжруулахад энэ төрлийн судалгаанууд

тустай учир илүү олон удаа хийх шаардлагатай байна.

Хэлцэмж: Энэхүү судалгааны ажлын хүрээнд Монгол улсын эмийн зах зээл дэх имидазолын уламжлалын бүлгийн болох метронидазол 500 мг зарим шахмал эмийн чанарыг МУҮФ 2011, БФ 2013 аргачлалын дагуу шалгав. Судалгааны дүнд таван өөр үйлдвэрлэгчийн эмүүд дундаж жин, жингийн хэлбэлзэл, задралт, уусалт, тоон агууламжийн үзүүлэлтүүдээр фармакопейн шаардлага

хангасан. Бусад орны туршлагаас үзэхэд Бангладеш улсад метронидазол шахмал эмийн тунгийн хэлбэлзэл, бат бэх чанар, задралт сорьцын шинжилгээнээс хамааран өөр өөр хоорондоо ялгаатай байжээ. Уг судалгаагаар метронидазол 9 бренд эмийг шалгаж Brand E дээр хамгийн өндөр тунгийн хэлбэлзэл ажиглагдсан бол Brand C хувьд хамгийн бага хэлбэлзэлтэй байгааг тогтоосон байна.¹⁸

Жингийн хэлбэлзлийн зорилго нь үйлдвэрлэлийн сайн дадал (GMP), шахмалуудын тохиромжтой хэмжээ, найрлага дахь агуулгын жигд байдлыг баталгаажуулах явдал юм.¹⁴

АНУ-ын Фармакопей (USP)-с нэг бүтэн шахмал тунгийн жингийн хазайлтын шалгуурыг тогтоосон байдаг ба 324 мг-аас дээш жинтэй шахмалын жингийн процентын хэлбэлзэл $\pm 5\%$ дотор байх ёстой. Процентийн хязгаарыг давсан шахмалын тоо 2-с ихгүй, эсвэл процентын хязгаараас 2 дахин илүү давсан шахмал бүртгэгдээгүй бол USP сорилыг хангасан гэж үзнэ.^{15,16} Бүх шахмалуудын дундаж жингээс хазайх хувь нь $\pm 5\%$ -ийн зөвшөөрөгдөх хязгаарт багтсан тул бүх брендүүд жингийн жигд байдлын тодорхойлолтыг дагасан гэж үзэв.

Энэ сорилоор шахмал нь ямар хугацаанд задрахыг үнэлдэг. Шахмалын уусалтын хугацаа нь эмийн нэвчилтийн зэрэг ба биохүртэхүйд туйлын их нөлөөлдөг бөгөөд уусах хугацаа нь задралын хугацаанаас хамаардаг тул энэ сорил нь бүрхүүлтэй болон бүрхүүлгүй бүх шахмалын хувьд нэн чухал.¹⁷

BP/USP техник үзүүлэлтийн дагуу бүрхүүлгүй шахмалууд 15 минутын дотор задрах ёстой.^{15,16} Судалгаанд хамруулсан бүх бүрхүүлгүй метронидазолуудын задралын хугацаа 7- 12 минутад хэлбэлзэж, уг шаардлагад бүрэн нийцэж байна.

Ном зүй

1. Монгол улсын Засгийн Газар., Эмийн талаар төрөөс баримтлах бодлого. 2014.
2. Эрүүл мэндийн яам., Эрүүл мэндийн үзүүлэлт 2016.

3. Эрүүл мэндийн яам., Эм зүйн салбарын үзүүлэлт-2017. 2017.
4. Монгол улсын гаалийн ёрөнхий газар., Эм, эмийн бэлдмэлийн ангиллын жагсаалт. 2016.
5. Ding X, Alani AWG, Robinson JR "Remington the science and practice of pharmacy" Edn. 21st, Lippincott William & Wilkins, Philadelphia, 2005, 889-890
6. Rubinstein "Spectrofluorimetric determination of fluoroquinolones in pharmaceutical preparation" SpectrochimActa, Part A. 2009; 72:138-143
7. Shinn DLS "Metronidazole in acute ulcerative gingivitis" Lancet. 1962; 279(7240):1191
8. Ravdin JI "State-of-the-art clinical article. Journal of Clinical Microbiology" 2000; 38(6):2344-2347
9. Zaat JOM, Mank TG, Assendelft WJJ "A systematic review on the treatment of giardiasis" International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 1997; 2(1):63-82
10. Cudmore SL, Delgaty KL, Hayward-McClelland SF, Petrin DP, Garber GE "Treatment of infections caused by metronidazole-resistant Trichomonas vaginalis" Clinical Microbiology Review. 2004; 17(4):783-793
11. Lau AH, Lam NP, Piscitelli SC, Wilkes L, Danziger LH "Clinical pharmacokinetics of metronidazole and other nitroimidazole anti-infectives" International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 1992; 23(5):328-364
12. Asif F, Sultana T, Sohel MD, Uddin MH, Kawsar MH, Islam MA "In vitro dissolution pattern of metronidazole film coated tablet in presence of fruit juice" American Journal of Pharmacological Sciences. 2014; 2(2):32-36
13. Samuelson J "Why metronidazole is active against both bacteria and parasites" Anti-microbial Agents and Chemotherapy. 1999; 43(7):1533-1541.
14. Induri M, Raju MB, Prasad YR, Reddy KP "Development and validation of a spectrophotometric method for quantification and dissolution studies of metronidazole in tablets" E-Journal of Chemistry. 2012; 9(2):993-998

15. Yoshida I, Sakai Y "The applications of the content uniformity test and the weight variation test on process validation tests of multiple ingredient preparations" Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1999; 47(5):678-83
16. Lachman L "The theory and practice of industrial pharmac". Edn. 3rd, Lea &Febiger, Verghese Publishing House, 1976, 293-373
17. United States Pharmacopeia National Formulary, the United States Pharmacopeial Convention. Inc., Rockville, MD, 2008
18. Gupta KA "Introduction to Pharmaceutics-I" Cbs Publishers & Distributors, New Delhi, 2010, 344-398.
19. Uddin, M.S., et al., In vitro quality evaluation of leading brands of Metronidazoli tablets available in Bangladesh. 2017. 10(1): p. 185.

*Уншин танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:
ЭЗУ-ы доктор, профессор Э.Сэлэнгэ*