

ЭМИЙН ТУСЛАХ БОДИСЫН ҮЛ НИЙЦЛИЙН ТАЛААРХ ТОЙМ СУДАЛГААЛ.Марал¹, А.Маралгүа¹, Б.Мөнхзаяа¹, Б.Бүжинлхам¹, Б.Сайханбаяр¹Р.Лхаасүрэн¹, Б.Ахшолпан¹¹Эм судлалын хүрээлэнИ-майл: maral.kh@monos.mn

Утас: 99774526

INCOMPATIBILITY OF DRUG EXCIPIENTS: A REVIEWMaral L¹., Maralgua A¹., Munkhzaya B¹., Bujinlkhamb¹., Saikhanbayar P¹.,Lkhaasuren R¹., Akhsholpan B¹.,¹Drug Research InstituteE-mail: maral.kh@monos.mn.

Phone: 99774526

ABSTRACT

Excipients are important in the composition of drugs and are the most important requirements for maintaining the stability of drug form, dosage, and physicochemical parameters. Excipients act as protective agents, bulking agents and can also be used to improve bioavailability of drugs in some instances. Auxiliary substances included in the composition of medicines are classified as natural, animal, synthetic and semisynthetic. Excipients can become inactive due to chemical, microbiological and physiological effects. Commonly used pharmaceutical excipients are fillers, stabilizers, preservatives, flavor and aroma modifiers, binders, disintegrants, lubricants, lubricants, solvents, and coating agents. Excipients can be considered as indispensable component of medicinal products and in most of the formulations they are present in greater proportion with regards to active pharmaceutical ingredient, as it forms the bulk of the formulation it is always necessary to select an excipient which satisfies the ideal properties for a particular excipient. In this review, materials about coating agents widely used in pharmaceutical practice were compiled from electronic databases such as Pubmed, Google Scholar, and other scientific web pages, using keywords such as Drug-excipient interaction, Stability in Oral Solid, and Excipient. .

Keywords: Эм, эмийн туслах бодис, уусалт, үл нийцэл

1. Үндэслэл

Эм нь үндсэн үйлчлэгч бодис болон туслах бодисоос тогтсон өвчин эмгэгээс урьдчилан сэргийлэх, эмчлэх, зорилгоор хэрэглэдэг бэлдмэл юм. Эмийн хэлбэр, тун мөн физик химийн үзүүлэлтийг тогтвортой байлгахад туслах бодисыг зөв сонгох нь хамгийн чухал зүйл юм[1-2]. Эмийн туслах бодис, үндсэн үйлчлэгч бодисын үл нийцэл нь эмийн тогтворгүй байдлыг үүсгэж болох ба энэ нь эмчилгээний үр дүн буурах, био хүрэхүй алдагдах улмаар эмчилгээний үр нөлөө, аюулгүй байдалд нөлөөлдөг ба эсвэл хортой бодис үүсэхэд ч хүргэж болдог. Эмийн туслах бодисыг зөв сонгосноор эмийн эмчилгээний үр дүнг дээшлүүлэх мөн өвчлөл болон хүндрэлийг бууруулах боломжтой байна[3-4]. Туслах бодис нь эмийн хэлбэрээс эмийн бодис чөлөөлөгдөх

хурдыг нэмэгдүүлэх болон удаашруулах, тогтмол чөлөөлөх байдлаар зохицуулах мөн эмийн үйлчилгээний идэвхийг зохицуулах боломжтой юм. Эмийн бодис болон туслах бодисыг зөв хослуулан хэрэглэх нь эмчилгээний үйлдэлд нөлөөлдөг чухал хүчин зүйлсийн нэг ба иймээс эмийн туслах бодисын талаарх тойм судалгааг хийх үндэслэл боллоо [5].

Түлхүүр үг: Эм, эмийн туслах бодис, уусалт, үл нийцэл

Зорилго:

Эмийн найрлагад орж буй туслах бодис, үндсэн үйлчлэгч бодис тэдгээрийн хоорондын үл нийлцэлийн судалгааг тоймлон нэгтгэж, үл нийцэлийг шинжлэх аргуудыг мэдэх нь гол зорилго боллоо.

Хэрэглэгдэхүүн ба арга зүй

Энэхүү хэвлэлийн тоймыг бэлтгэхдээ <https://scholar.google.com/>; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>; <http://www.cnki.net/index/> болон шинжлэх ухааны бусад веб хуудас зэрэг цахим дата сангаас Drug-excipient interaction, Stability in Oral Solid, Excipient зэрэг түлхүүр

үгээр хайлт хийж мэдээлэл цуглуулсан болно.

Үр дүн:

Эмийн найрлаганд орж буй туслах бодисыг гарал үүслээр нь: Байгалийн гаралтай, амьтны гаралтай, нийлэг болон хагас нийлэг гэж ангилна [6-7] (Хүснэгт 1).

Table 1. Excipient based on their origin table

Excipient	Examples
Animal source	Lactose, Gelatin, Stearic acid, Bees wax, Honey, Musk, Lanolin etc.
Vegetable source	Starch, Peppermint, Turmeric, Guar gum, Arginates, Acacia etc.
Mineral source	Calcium phosphate, Silica, Talc, Calamine, Asbestos, Kaolin, Paraffin, etc.
Synthetic	Boric acid, Saccharin, Lactic acid, Polyethylene glycols, Polysorbates, Povidone etc.

Туслах бодисууд нь химийн болон микробиологийн, физиологийн нөлөөлөөс шалтгаалж идэвхигүй болж болно [8]. Дүүргэгч бодис, тогтворжуулагч, консервант бодис, амт болон үнэр засагч, холбогч, задлагч, тосолгооны материал, гулсуулагч, уусгагч, бүрэх бодис зэрэг нь түгээмэл хэрэглэгддэг эмийн туслах бодис юм. [7-9](Хүснэгт 2) .

Туслах бодисын үл нийцлийг танихын тулд эмийн бэлдмэлийн харилцан үйлчлэлийг мэдэх нь чухал юм. Эмийн бэлдмэлийн харилцан үйлчлэлд эм-эм, эмийн үндсэн үйлчлэгч бодис-туслах бодис, туслах бодис-туслах бодисын үл нийцэл хамаарна [10]. Эм эмийн харилцан үл нийцэл нь эмчилгээ хоорондын үл нийцэл болон эмийн хэрэглэх хугацаанаас хамааран үл нийцэл үүсэх буюу эмийн үндсэн үйлчлэгч бодис идэвхээ алдахыг хэлнэ. Эмийн үндсэн

үйлчлэгч бодис ба туслах бодисын үл нийцэл нь туслах бодисыг буруу сонгосноос үүдэн үндсэн үйлчлэгч бодисын задралын хугацааг алдагдуулах эсвэл эрт задралд оруулсанаар үндсэн үйлчлэгч бодис идэвхээ алдаж үл нийцэл үүсгэж болно [11-12]. Туслах бодис-туслах бодисын харилцан үйлчлэл нь хамгийн чухал ба хоногийн тунг тохируулах болон эмийн хэлбэрийг тодорхойлоход чухал.[13]

Хоёр ба түүнээс дээш API (Active Pharmaceutical Ingredient) ба туслах бодисыг хослуулан хэрэглэсэн тохиолдолд эмчилгээний үр дүн, амт үнэр болон бүрхүүл нь өөрчлөгдөх ба үл нийцэл үүсэж болно. Жишээ нь: Майлардын урвал, гидрофобик бүрхүүл, гидролизийн урвал, денатуратын урвалыг үүсгэж болно[13-15]. (Хүснэгт 3).

Table 2. Common excipients used in tablets [8]

Excipient	Examples
Diluent	Sugar compounds e.g. lactose, dextrin, glucose, sucrose, sorbitol
	Inorganic compounds e.g.
Binders, compression aids, granulating agents	Mainly natural or synthetic polymers e.g. starches, sugars, sugar alcohols and cellulose derivatives
Disintegrants	Compounds which swell or dissolve in water e.g. starch, cellulose derivatives and alginates, crospovidone
Glidants	Colloidal anhydrous silicon and other silica Compounds
Lubricants	Stearic acid and its salts (e.g. magnesium stearate)
Tablet coatings and films	Sugar (sucrose) insoluble in acid, e.g. cellulose acetate phthalate.

Table 3. Drug excipients incompatibility

Drug	Excipient	Interaction
Acetaminophen	Magnesium stearate, cellulose, citric acid, mannitol, and aspartame	Acetaminophen showed good compatibility with all the excipient except mannitol
Ibuprofen	Magnesium oxide	Degradation of drug due to formation of magnesium salt of ibuprofen
Antibiotics of tetracycline are product	Enteric coating	Stomach pH through broken enteric cover in the stomach or this result in the activation and release of an active pharmaceutical element within the stomach itself.
Acyclovir	Mono and disaccharides (e.g. lactose)	Maillard reaction
Gelatin	Cationic surfactants	Denaturation
Sulfhydryl (e.g. Captopril)	Oxygen	Dimerization

Creative Biolabs-ын судалгааны дүнгээр хими, физик, биоформацаас шалтгаалсан гурван төрлийн үл нийцэл байдаг гэж өгүүлсэн байдаг[15](Бүдүүвч 1). Туслах бодисын үл нийцэлийг дараах дөрвөн аргаар буюу Дулааны

аналитик аргууд, спектроскопи, микроскопийн арга, хроматографийн аргуудаар туслах бодисын үл нийцэлийг шинжилж үзэж болно. [16-17] (Бүдүүвч 2).

Chart 1. Cause of interaction [15-16]

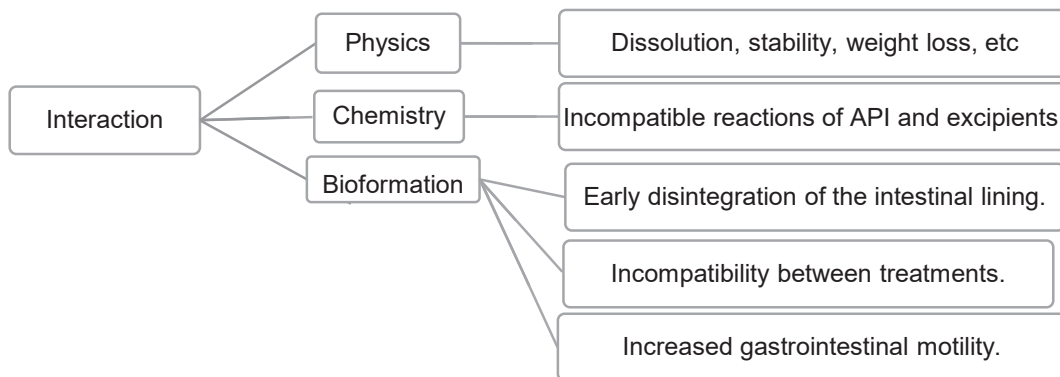
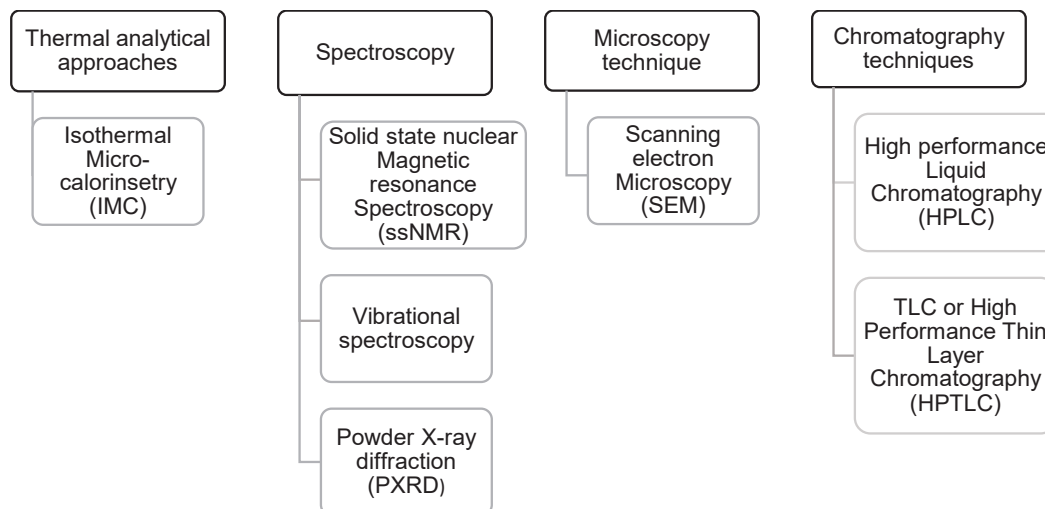


Chart 2. Analytical Tools for APIs Compatibility Evaluation[17]



Дүгнэлт: Эмийн найрлагад орж буй туслах бодис болон үндсэн үйлчлэгч бодис нь хими, физик, биоформацаас шалтгаалан үл нийцэлийг үүсгэж болно. Хамгийн түгээмэл үл нийцэлд биоформацийн үл нийцэл буюу эм хэрэглэх хугацаа болон эмчилгээний хоорондын эмийн үл нийцэл юм. Үүссэн үл нийцэлийг микроскопийн арга, хроматогр. аффийн арга, спектроскопи болон дулааны аналитик аргуудаар шалгаж болно. Эмийн найрлагад үндсэн үйлчлэгч бодисоос гадна туслах бодис нь хамгийн чухал нөлөө үзүүлдэг ба туслах бодисын сонголтыг зөв сонгох нь эмийн үйлдэлд болон биоохрэхүй идэвхид чухал нөлөө үзүүлж байна.

Ном зүй:

1. Ц.Даваасүрэн, М.Итгэлт, Эмийн туслах бодис. Улаанбаатар, 2011, 15-35
2. Meira RZC, Biscaia IFB, Nogueira C, Murakami FS, Bernardi LS and Oliveira PR: Solid-state characterization and compatibility studies of penciclovir, lysine hydrochloride and pharmaceutical excipients. Materials (Basel) 2019
3. Bapi Gorain , Hira Choudhury , Manisha Pandey , Thiagarajan Madheswaran , Prashant Kesharwani and Rakesh K. Tekade. Drug and Excipient Interaction and Incompatibilities
4. Mittal A. Darji,1 Rahul M. Lalge,1 Sushrut P. Marathe,1 Tarul D. Mulay,1 Tasnim Fatima,1 Alia Alshammari,1 Hyung Kyung Lee,1 Michael A Repka,1 and S. Narasimha Murthy Excipient Stability in Oral Solid Dosage Forms: A Review 2017 1-15
5. Niguram P, Polaka SN, Rathod R, Kalia K and Kate AS: Update on compatibility assessment of empagliflozin with the selected pharmaceutical excipients employed in solid dosage forms by thermal, spectroscopic and chromatographic techniques. Drug Dev Ind Pharm 2020
6. T. Chowhan and Liu-hua chi Drug-Excipient Interactions Resulting from Powder Mixing 111: Solid State Properties and Their Effect on Drug Dissolution
7. Giorgio Pifferi, Patrizia Restani” the safety of pharmaceutical excipients” farmaco 58 (8) 541- 550 (2003).
8. Yongmei Wu, Jaquan Levons, Ajit S. Narang, Krishnaswamy Raghavan, and Venkatramana M. Rao. Reactive Impurities in Excipients: Profiling, Identification and Mitigation of Drug–Excipient Incompatibility 2011.
9. Chaudhari SP, Patil PS. Pharmaceutical excipients: a review. Int J Adv Pharm Biol Chem. 2012;1:21–34.
10. Krishna R. Gupta, Anita R. Pounikar1 and Milind J. Umekarn Drug Excipient Compatibility Testing Protocols and Charaterization: A Review 2019 2-19
11. R. Rajesh , Velimidi Navya and Selva K. Kumar Importance of drug excipient compatibility studies by using or itilizing or employing various analytical techniques – an overview.
12. Yu H, Cornett C, Larsen J, Hansen JH. Reaction between drug substances and pharmaceutical excipients: formation of esters between cetirizine and polyols. J Pharm and Biomed Anal. 2010;53(3):745–50.
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2007. Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product
14. Bharate SS, Bharate SB, Bajaj AN. Incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. J Excip Food Chem. 2010;1(3):3–26
15. Parikh T, Gupta SS, Meena A, Serajuddin AT. Investigation of thermal and viscoelastic properties of polymers relevant to hot melt extrusion, III: polymethacrylates and polymethacrylic acid based polymers. J Excip Food Chem. 2014
16. Zhao F, Malayev V, Rao V, Hussain M. Effect of sodium lauryl sulfate in dissolution media on dissolution of hard gelatin capsule shells. Pharm Res.
17. Bharate SS, Bharate SB, Bajaj AN. Incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. J Excip Food Chem. 2010
18. Rahul P, James B and Amr E: Pharmaceutical excipients and drug metabolism: A mini-review. Int J Mol Sci 2020

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