

## МОНГОЛ УЛСЫН ЗАХ ЗЭЭЛ ДЭХ ЦИПРОФЛОКСАЦИН ШАХМАЛ ЭМИЙН IN VITRO ОРЧИНД ХИЙСЭН ЧАНАРЫН ЗАРИМ ҮР ДҮНГЭЭС

Г.Азжаргал<sup>1,2</sup>, Т.Анударь<sup>2</sup>, С.Цэцэгмаа<sup>1</sup>, Д.Гэрэлтуяа<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль, Эм зүйн сургууль

<sup>2</sup>Эм Зүйн Шинжлэх Ухааны Их Сургууль

[Azjargal.G@monos.mn](mailto:Azjargal.G@monos.mn)

## SOME RESULTS OBTAINED FROM *IN VITRO* QUALITY EVALUATION OF LEADING BRANDS OF CIPROFLOXACIN TABLETS MARKETED IN MONGOLIA

Azjargal G<sup>1,2</sup>., Anudari T<sup>2</sup>., Tsetsegmaa S<sup>1</sup>., Gereltuya D<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy, Mongolian National University of Medical Sciences

<sup>2</sup>Mongolian University of Pharmaceutical Sciences

[Azjargal.G@monos.mn](mailto:Azjargal.G@monos.mn)

### Abstract

**Introduction:** Ciprofloxacin is a broad-spectrum antibiotic that acts against a number of bacterial infections. The study was carried out to examine the *in vitro* quality control tests for five leading brands of ciprofloxacin hydrochloride 500 mg tablet formulation, registered in Mongolia. The quality control parameters of five different brands of ciprofloxacin hydrochloride 500 mg tablets were determined weight variation, friability, hardness, and disintegration, dissolution and assay tests. In addition, 0 and first order kinetic models were applied for each sample.

**Method:** 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 C had lower mean weight variation of 0.8% and Brand A had highest mean weight variation of 3.42%. For friability test Brand B had the lowest mean friability (0.57) and Brand A had highest mean friability (1.51). The percentages of the drug content of five brands of ciprofloxacin tablet were obtained in the following sequence: Brand E (98.4 %) < Brand C (100.3%) < Brand D (115.1%) < Brand A (138.5%) < Brand B (183.8%). E and C brands met the BP and MP-NF specifications for assay.

**Conclusion:** The present study revealed that Brand A, B and D the leading brands of this tablet not met the quality control parameters as per pharmacopoeia specifications expect dissolution test for some brands (Brand A, Brand B).

**Keywords:** Quality control, Leading brands, Ciprofloxacin hydrochloride, Validation, pharmacopoeia specifications

### Үндэслэл

Эрүүл мэндийн байгууллага, хүн амыг чанартай, аюулгүй, эмчилгээний өндөр идэвхтэй эмээр тасралтгүй, жигд, хүртээмжтэй хангаж, эмийн зохистой, үр дүнтэй хэрэглээг төлөвшүүлэх талаар Монгол Улсын эмийн талаар төрөөс баримтлах бодлогод заасан байдаг [1]. Монгол Улс хэрэгцээт эмийнхээ ойролцоогоор 75%-ийг импортоор авч, үлдсэн хувь буюу 25 орчмыг дотооддоо үйлдвэрлэж байна [2]. Монгол Улсын эмийн бүртгэлд 2016 оны эцсийн байдлаар

56 улсын 4722 нэрийн эм, 241 эмийн түүхий эд, 1432 нэрийн биологийн идэвхт бүтээгдэхүүн бүртгэгдсэн бөгөөд Хүний Биеийн Анатомийн Бүтцэд Суурилсан Химийн Ангилал (ХБАБСХА) буюу Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification-аар хамгийн их бүртгэгдсэн нь нянгийн эсрэг үйлдэлтэй (n=488) эм байна [3].

Ципрофлоксацины гидрохлорид нь 1-циклопропил-6-флуоро-4-окси-7-пиперазин-3-карбоксилийн хүчлийн моногидрохлоридын моногидрат. Бүдэг шар өнгөтэй талст, молекул жин нь 331.3 г/моль, молекул томъёо  $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot xH_2O$  байна.

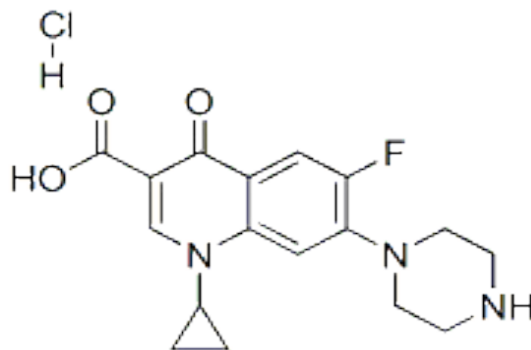


Fig 1. Structure of ciprofloxacin hydrochloride

Ципрофлоксацин нь фторхинолины бүлгийн бактерийн эсрэг үйлдэлтэй, тарилгын, нүдний дусал, тосон түрхлэг, дотуур ууж хэрэглэх эмийн хэлбэрээр хэрэглэгддэг бэлдмэл юм. Ципрофлоксацин нь топоизомераза буюу II дезоксирибонуклейны хүчил (ДНХ) гираза ферментийг хориглосноор бактерийн эсийн ДНХ болон уургийн нийлэгжилт саатаж бактерийг үхүүлэх үйлдэл үзүүлнэ [4].

Монгол Улсын эмийн бүртгэлийн мэдээллийн сангаас эмийг нэр төрлөөр шинжлэхэд ципрофлоксацин эм нь 49 өөр нэр төрлөөр бүртгэгдсэнээс 30 нь шахмал, 6 нэр төрөл нь тарилгын уусмал, 11 нэр төрлөөр нүдний дусал, 2 нэр төрлөөр капсул эмийн хэлбэрээр тус тус бүртгэгдсэн байна [3]. Эмийн чанарын баталгаажилт нь эмийн бэлдмэлийн идэвхийг лабораторийн аргаар шалган баталгаажуулах цогц ажиллагаа бөгөөд эмийн зохистой хэрэглээг төлөвшүүлэх хамгийн чухал үндсэн үе шатын нэг билээ [5]. 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 [5-6], өөрөөр хэлбэл эмийн эмчилгээний идэвх, эмийн хэлбэр, эмийн тогтвортой байдал, нийцлээс хамааран бие махбодид эмийн идэвх нь өөрчлөгдөж болдогийг харуулж чадах талаар тэмдэглэсэн байна [6]. Эмийн шинжилгээний практикт эмийн чанарын баталгаажилт, ерөнхий нэршлийн болон брэнд эмийн чанарын харьцуулалтыг шинжлэх ухааны үндэслэлтэйгээр боловсронгуй болгох асуудал манайх шиг импортын бүтээгдэхүүн давамгайлдаг улсын хувьд хэрэгжүүлбэл зохих нэн чухал асуудлуудын нэг юм [6].

### Судалгааны ажлын зорилго

Эх орны үйлдвэрт үйлдвэрлэж байгаа болон импортлож буй ципрофлоксацин эмийн чанарын үзүүлэлт, нийцэл, тогтвортой байдлыг харьцуулан судлахад судалгааны ажлын зорилго оршино.

## Судалгааны ажлын зорилт

1. Монгол Улсын эмийн бүртгэлд бүртгэгдсэн эх орны үйлдвэрийн болон импортын ципрофлоксацин эмийн чанарыг тогтоох
2. Монгол, Хятад, Орос, Энэтхэг, Словени улсын ципрофлоксацин эмийг сонгон авч Үндэсний фармакопей, Их Британи улсын фармакопейн аргачлалын дагуу чанарын зарим үзүүлэлтийг харьцуулан судлах
3. Судалгаанд авсан 5 үйлдвэрлэгчийн эмүүдэд 0 болон 1-р эрэмбийн кинетик загварыг математикийн аргачлалын дагуу тодорхойлох

## Судалгааны материал, арга зүй

Энэхүү судалгааг Эм Зүйн Шинжлэх Ухааны Их Сургууль (ЭЗШУИС)-ийн Эмийн Химийн Шинжилгээний Лабораторид 2018.02-04 сарын хооронд хийж гүйцэтгэв.

Бид судалгаандаа Ципрофлоксацин (Монгол), хоёроос доошгүй импортын ерөнхий нэршлийн Ципринол (Словени), Проципро (Энэтхэг), Ципрофлоксацин (Орос), Ципрофлоксацин (Хятад) 500 мг шахмал эм, хэт ягаан туяаны-спектрофотометр (Helios Gamma), уусалт тодорхойлох багаж (Varian VK 7025), үрэлт, даралт тодорхойлох багаж (SY- 2D), аналитик жин (Sartorius BS124S) зэргийг ашиглав.

## Арга зүй

Судалгаанд Монгол Улсын эмийн бүртгэлийн жагсаалт ашигласан ба дотоодын эмийн үйлдвэрийн ципрофлоксацин эмийн чанарын үзүүлэлтийг импортын ципрофлоксацин эмтэй харьцуулан Үндэсний фармакопей, Их Британи улсын Фармакопейн аргачлалын дагуу тодорхойлов.

1. **Шахмал эмийн дундаж жин, жингийн хэлбэлзэл** - Ципрофлоксацины 1 үйлдвэрийн шахмалаас 20 ширхгийг (нийт 5 улсын 100 шахмал) аваад 1 ширхэгээр буюу тус бүрд нь аналитик жин дээр жинлэж тэмдэглээд гарсан хариуг хооронд нь нэмээд нийт шахмалын тоонд хувааж дундаж жинг тооцсон. Мөн 20 шахмалыг нийтэд нь тавиад жинлээд 20-д хуваагаад гарсан хариугаа нэг ширхэг тус бүрийн жинтэй харьцуулж жинлэсэн.
2. **Таних урвал** - Ципрофлоксацины уусмал дээр азотын хүчил, мөнгөний нитрат нэмэхэд цагаан өнгийн ээдмэг тунадас үүссэн. Үүнээс 2 дээж аваад нэгэнд нь азотын хүчил нэмэхэд цагаан ээдмэг тунадас уусахгүй, нөгөөд нь аммиак нэмэхэд тунадас нь уусч байсан. Үүгээр нь хлорид ионыг таньсан.
3. **Задрах хугацаа** - Ципрофлоксацины 1 үйлдвэрийн шахмалаас 30 ширхэгийг (нийт 5 улсын 150 шахмал) аваад задралт тодорхойлох багажинд 1 удаадаа 6 ширхэгийг хийж 5 удаа үзэж түүний дунджаар тодорхойлсон. Задралт тодорхойлоход 5 минут тутам зогсоож хэр их задарч байгааг хараад дуустал нь явуулсан. Задралт нь эмийн дээж тус бүрт өөр өөр байсан.
4. **Уусалт тодорхойлох** - Ципрофлоксацины 1 үйлдвэрийн шахмалаас 6 ширхэгийг (нийт 5 улсын 30 шахмал) аваад уусалт тодорхойлох багаж буюу сэлүүрт холигчинд хийгээд багажийг 30 минут ажиллуулна, дараа нь 6 уусмал тус бүрээс дээж авч 100 мл-ийн хэмжээст колбонд хийж түүн дээр 0.1 моль/л давсны хүчлийн уусмал хийж сайтар сэгсрэн шүүнэ. Улмаар 200 мл хэмжээст колбонд 1 мл хийгээд хэмжээс хүртэл 0.1 моль/л давсны хүчлийн уусмал хийж сайтар сэгсрээд СФМ-н 277 нм гэрлийн уртад нэг дээж 3 удаа үзнэ. Дээж тус бүр хэмжсэн үр дүнгийн дунджаар нь авч уусалтыг тодорхойлсон.

5. **Тооны тодорхойлолт** - Нэг үйлдвэрийн шахмалаас 6 уусмал бэлдэх буюу 5 улсын үйлдвэрээс 30 уусмал бэлдэнэ. СФМ-т нэг уусмалаас 3 удаа буюу нэг үйлдвэрийн шахмал дээр 18 удаа үзнэ. Шахмал хэлбэртэй ципрофлоксацин эмийг сайтар нунтаглаад, нунтагласан эмнээс 0.08г 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. СФМ-н 277 нм долгионы уртад 3 удаа хэмжсэн. Гарсан хариу бүрийн дунджаар тооны тодорхойлолтын үзүүлэлтийг тодорхойлсон.
6. **Үрэлтийн хүчний үйлчлэлийг даах бат бөх чанар** - Нэг үйлдвэрийн 10 ширхэг буюу 5 улсын 50 шахмал дээр нэг тус бүрээр нь үрэлт тодорхойлох багажин дээр үзэж тодорхойлсон. Гарсан хариуны дунджаар үрэлтийн хүчний үйлчлэлийг даах бат бөх чанарыг тодорхойлов.
7. **Даралтын хүчний үйлчлэлийг даах бат бөх чанар** - Нэг үйлдвэрийн 10 ширхэг буюу 5 улсын 50 шахмал дээр нэг тус бүрээр нь даралт тодорхойлох багажийн тусламжтайгаар тооцоолов. Гарсан хариуны дунджаар даралтын хүчний үйлчлэлийг даах бат бөх чанарыг дүгнэлээ.
8. **Стандарт бодис:** Zhejiang Langihan Rh.Colth үйлдвэрийн цувралын дугаар НВ CON1612016, хүчинтэй хугацаа 2019.12.03 ципрофлоксацин гидрохлоридыг нунтгаар “Монос Фарм” эмийн үйлдвэрээс авсан.
9. Кинетик эрэмбийн загвар тодорхойлох олон аргуудыг олон улсад хэрэглэж байгаа [12] бөгөөд хамгийн өргөн хэрэглэгдэж буй 0 болон 1-р эрэмбийн загварыг судалгаанд ашигласан. Дараах томъёоны тусламжтайгаар бодно:

0-эрэмбийн кинетик загвар:  $Q_t = Q_0 + K_0 t$

1-р эрэмбийн кинетик загвар:  $\log Q_t = \log Q_0 + K_1 t / 2.303$

Үүнд:  $K_0$ - эрэмбийн хурдны тогтмол (констант),  $K_1$ -1-р эрэмбийн хурдны тогтмол (констант). Үйлдвэрлэгчийн нууцлалыг хадгалах зорилгоор эмийн бүтээгдэхүүний дээжүүдийг үсгээр кодлон (A, B, C, D, E) судалгааны ажлын үр дүнг нэгтгэн илэрхийлсэн.

Судалгааны ажлыг баталгаажуулах зорилгоор АШУУИС-ийн Эм зүйн сургуулийн Эмийн химийн шинжилгээний лабораторид Монгол Улсын Үндэсний Фармакопейн (МУУФ) болон Их Британи улсын фармакопейн шаардлагын дагуу шинжилсэн болно.

### Судалгааны ажлын статистик боловсруулалт

Судалгааны тоо баримтыг STATA 2014 болон Microsoft Office Excel програмуудыг ашиглан нэгтгэж статистик боловсруулалтыг ANOVA–д суурилсан аргын дагуу хийв. Бүх тоо баримт нь судалгааны үр дүнгийн дундаж үзүүлэлт бөгөөд стандарт хазайлтын хамт тооцоолсон болно.

### Судалгааны ажлын үр дүн

Таван орны эмийн үйлдвэрийн ципрофлоксацин шахмалыг кодлон (Үйлдвэрлэгч: A, B, C, D, E) МУУФ болон Их Британи улсын фармакопейн аргын дагуу шинжлэн чанарыг харьцуулахад дундаж жингийн хэлбэлзлийн хувьд бүх дээж чанарыг шаардлага хангасан



В хамаарахгүй) боловч кинетик загварыг тодорхойлох Хигучи, Кросмайер- Пеппас зэрэг нэмэлт туршилт, судалгааг цаашид хийх шаардлагатай байна [12].

### Дүгнэлт

Судалгааны үр дүнгээс харахад үндэсний болон таван орны импортын ципрофлоксацин шахмалууд МУУФ болон Их Британи улсын фармакопейн зарим шаардлагыг хангахгүй дүнтэй байв. Тиймээс зөвхөн ципрофлоксацин эм бус Монгол Улсад бүртгэгдсэн, Монгол Улсын эмийн зах зээлд хэрэглэгдэж буй дотоодын болон импортын эмүүдийн чанар аюулгүй байдалд нарийн шинжилгээ хийх шаардлагатай хэмээн дүгнэж байна.

### Ном зүй

1. Монгол Улсын Засгийн Газар. Эмийн талаар төрөөс баримтлах бодлого. 2014.
2. Эрүүл мэндийн яам. Эрүүл мэндийн үзүүлэлт. 2016.
3. Монгол Улсын гаалийн ерөнхий газар. Эм, эмийн бэлдмэлийн ангиллын жагсаалт. 2016.
4. LeBel M. Ciprofloxacin: chemistry, mechanism of action, resistance, antimicrobial spectrum, pharmacokinetics, clinical trials, and adverse reactions. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1988; 8(1):3-30.
5. Ermer J, Miller JHM. *Method validation in pharmaceutical analysis: A guide to best practice*. John Wiley & Sons; 2006.
6. С.Цэцэгмаа, Г.Эрдэнэцэцэг, Д.Дүнгэрдорж, Д. Мэмчигсүрэн. Дотуур хэрэглэдэг зарим шахмал эмээс эмийн бодис чөдөөлөгдөх хурдыг *in vitro* аргаар харьцуулан судалсан дүн. Онош. 2005; 1(25):5.
7. Stockley IH. *Stockley's drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management*. Pharmaceutical Press; 2002.
8. Yeh PJ, Hegreness MJ, Aiden AP, Kishony R. Drug interactions and the evolution of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*. 2009; 7(6):460-466.
9. Polk RE. Drug-drug interactions with ciprofloxacin and other fluoroquinolones. *The American journal of medicine*. 1989; 87(5):S76-S81.
10. Rubinstein E, Segev S. Drug interactions of ciprofloxacin with other non-antibiotic agents. *The American journal of medicine*. 1987; 82(4A):119-123.
11. Elmore RL, Contois ME, Kelly J, Noe A, Poirier A. Stability and compatibility of admixtures of intravenous ciprofloxacin and selected drugs. *Clinical therapeutics*. 1996; 18(2):246-255.
12. Costa P, Lobo JMS. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Euro J Pharm Sci*. 2001;13:123–33.
13. Uddin, Md Sahab, et al. "In vitro quality evaluation of leading brands of ciprofloxacin tablets available in Bangladesh." *BMC research notes* 10.1 (2017): 185.

Уншин танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:  
ЭЗУ-ы доктор Т.Ахтолхын