

ЕРӨНХИЙ НЭРШЛИЙН ЭМ- ИБУПРОФЕН ЭМИЙН ТУХАЙ ТОЙМБ. Номингэрэл¹, Б.Энхзаяа² Л. Уламбаяр³, А.Баянмөнх⁴,^{1,3}Эм Зүйн Шинжлэх Ухааны Их Сургууль, ²Монос эмийн үйлдвэр, ⁴Эм судлалын хүрээлэн,
*nomingerel@monos.mn***GENERIC DRUG- REVIEW OF IBUPROFEN***Nomingerel B1, Enkhzaya B2 Ulambayr L3, Baynmunkh.A4**1,3Mongolian University of Pharmaceutical Sciences, 2Monos Pharm, 4Drug research institute
nomingerel@monos.mn***Review**

In recent years, due to increased drug use global generic drugs in 2019, the industry generated 79 billion U.S. dollars in generic prescription drug revenue worldwide. Until 2026, the global prescribed generics market is expected to exceed 100 billion U.S. dollars.

The study of generic drugs will be based on the list of comparative products approved by the World Health Organization. The World Health Organization has approved the International List of Essential medicines of international comparator products based on the ANNEX-7 and ANNEX-8. That list includes a total of 572 international comparator products.

Generic drugs has an important role in the market of any country, and generic drugs are required to be similar to comparator products in terms of therapeutic activity, quality, and safety. In multi sources generic drug is equivalent to the treatment of the comparable product, allowing the product to be used as a substitute for analysis.

Some results of recent studies of Ibuprofen is mentioned above here.

In 2010 in Madrid, Spain, the study Investigation on the possibility of biowaivers for Ibuprofen was conducted by Covadonga Lvarez, Ignacio Nunenz, Juan J. Torrado and John Gordon. The aim of the study was to investigate the ability of in vitro dissolution to ensure bioequivalence of ibuprofen products. Ibuprofen is a Biopharmaceutics Classification System (BCS) class II drug with low solubility at pH 1.2 and 4.5 and high solubility at pH 6.8. In vivo studies were performed following the updated Declaration of Helsinki, with the approval of the Ethical Committee for Clinical Research of the Hospital and the Spanish Agency for Medicines and Health Care Products.

In-vitro evaluation of the pharmaceutical quality of some ibuprofen tablets dispensed in Nigeria, University of Benin, Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology, analyzed Florence E. Eichie*, Ikhuoria M. Arhewoh and Oliver C. Ezeobi. The Ibuprofen tablets were assessed according to British Pharmacopoeia (BP), and unofficial standards as recommended by the manufacturers. Of the 19 brands of tablets assessed, 12 brands passed the uniformity of content test while 15 brands passed the disintegration test and only four brands passed the dissolution test. Ibuprofen tablets dispensed in Nigeria varied considerably in their pharmaceutical quality.

In 2015 in Nigeria, Benin City, University of Benin, Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Studies of comparative UV-HPLC analysis of ten brands of ibuprofen tablets. Those studies investigated the pharmaceutical equivalence of ten brands of ibuprofen tablets (400 mg) purchased from pharmacies in Benin City, Nigeria. According to the results of the study, the weight of the total brand of drugs varies significantly, fluctuates between 6.14-15.93kp due to the action of pressure, and the melting point does not meet the requirements of brands B and G. Drug decomposition brands C, F, H, I meet the requirements, but the solubility indicators D, E, G, I, J inadequate requirements. Brands C and D inadequate requirements for determining the content of ibuprofen in ultraviolet light. However, all brands of drugs approved requirements for HPLC.

In 2020 in Mekelle, Ethiopia, Comparative In Vitro Quality Evaluation of Different Brands of Ibuprofen Tablets Marketed. Studies included seven brands of 400 mg Im coated ibuprofen tablets

were randomly purchased from different pharmacies and drug stores in Mekelle. Weight uniformity, hardness, friability, disintegration, dissolution and assay of drug content were performed based on specifications stipulated in the British Pharmacopeia (BP) and the United State Pharmacopeia (USP). All the evaluated products of ibuprofen tablets marketed in Mekelle were within the acceptable compendial limits based on the in vitro results of the study except product IBU-E which failed in the disintegration test.

The aim of the study to determine the in vitro quality of some domestic and imported ibuprofen drugs.

Ерөнхий тойм мэдээлэл

Монгол Улсын эмийн зах зээлийн 70 хувь импортын эм, 30 хувь эх орны үйлдвэрийн эм эзэлж байна^{1, 2}. 2018 оны байдлаар нийт эмийн зах зээлийн 5.7% -ийг оригинал эм, 94.3% -ийг женерик эм эзлэж байна³.

Тухайлбал 2005 онд АНУ-д жороор олгогдсон эмийн 40% оригинал эм, 50% женерик эм байсан бол 2019 онд жороор олгогдсон эмийн зөвхөн 10% оригинал эм, 86 гаруй хувь нь женерик эм эзэлж байна⁴.

Ийнхүү сүүлийн жилүүдэд дэлхий нийтээр женерик эмийн хэрэглээ ихсэж байгаатай холбоотойгоор 2019 онд АНУ-д хийгдсэн эмийн зах зээлийн судалгаагаар дэлхий даяар женерик эм нийтдээ 79 тэрбум ам.доллартай тэнцэхүйц хэмжээнд борлуулагджээ. 2026 он хүртэл дэлхий даяар нийт женерик эмийн борлуулалт 100 тэрбум ам.доллараас давах төлөвтэй байна⁵.

Оригинал эм буюу инноватор бүтээгдэхүүн гэж тухайн эмийг анх удаа зохион бүтээж, гарган авч түүний биологийн идэвхт бодисыг нээж үйлдлийг тогтоох, үр дүн, аюулгүй байдал, чанарын шинжилгээ, гаж нөлөө, харилцан үйлчлэл зэрэг бүхий л шатны судалгаа шинжилгээ болох эмнэл зүйн өмнөх болон эмнэлзүйн туршилтыг бүрэн хийж дэлхийн эмийн зах зээл дээр шинэ эмийг бүтээж патент авсан бүтээгдэхүүнийг хэлнэ.

Ийнхүү шинэ эм бүтээх үйл явц нь эмийн бодисыг нээж олохоос эхлээд бэлэн

бүтээгдэхүүн болтол маш олон хүний хүч, хөдөлмөр, цаг хугацаа шаардсан хамтын бүтээл байдаг. Тухайлбал нэг эм шинээр бүтээхэд 10-15 жил, түүнээс ч илүү хугацаа шаарддаг байна. Энэхүү шинээр бүтээсэн эмэн дээр патентын гэрчилгээ авна. Патентын хугацаа ихэнх улс оронд 20 жил байдаг⁶.

Харин патентын хугацаа дууссаны дараа бусад компани, үйлдвэрүүдэд худалдаж, үйлдвэрлэх эрх үүснэ. Эдгээр эмийг **женерик эм буюу ерөнхий нэршлийн эм** гэнэ. Худалдааны нэр бүхий эм болон ерөнхий нэршлийн эм нь өнгө, амт, хэлбэр, сав баглаа боодол ялгаатай боловч гол үйлчлэгч бодис, фармакодинамик, фармакокинетикийн үзүүлэлт нь ижил байх шаардлага тавигддаг^{7, 8}.

Үйлдвэрлэгч компани шинэ эмийн бэлдмэлдээ өөрийн зохиосон нэрийг өгдөг бөгөөд үүнийг **худалдааны нэр** буюу брэнд нэр гэнэ. Худалдааны нэр авахын тулд зохих хүсэлтийг гаргаж тухайн нэртэй ижил бүтээгдэхүүн байхгүйг нягталсны дараа тухайн компанийн өмч болно⁹.

Ерөнхий нэршлийн эмийн хууль тогтоомжийн түүхэн замнал:

- 1906 онд Аюулгүй хүнс ба эмийн тухай хууль [PFDA-Pure Food Drug Act] Хүнс, эмийн зохицуулалтыг бий болгосон.
- 1938 онд Холбооны улсын хүнс, эм, гоо сайханы барааны тухай хууль [FDCA- Federal Drug Cosmetic Act] аюулгүй байдлын

стандартыг нэвтрүүлсэн.

- 1962 онд Кефаувер Харрисын эмийн хуулийн нэмэлт өөрчлөлт [KHDA-Kefauver Harris Drug Amendments] болон Хүнс, Эмийн Зөвлөл, Гоо сайхан [FDA & Food and Drug Administration & Cosmetic] -ны тухай хуульд оруулсан нэмэлт өөрчлөлтөнд аюулгүй байдлын стандартыг сайжруулж, эм үр дүнтэй байх ёстой гэсэн шаардлагыг нэвтрүүлсэн.

- 1984 оны Хэтч Ваксманы хууль [HWA- Hatch Waxman Act] 1962 оноос хойш бүртгэгдсэн бүх женерик эмийг бүртгэх хялбаршуулсан үе шатыг бий болгосон бөгөөд эмнэлзүйн өмнөх болон эмнэлзүйн дараах туршилтыг заавал дахин хийж баталгаажуулах албагүй гэж заасан байна.

- 2010 оноос Биологийн идэвхт бүтээгдэхүүний үнийн өрсөлдөөн ба инновацийн тухай хуулинд зааснаар Хүнс, Эмийн Зөвлөл [FDA- Food and Drug Administration] -өөс батлагдсан эмчилгээний эквивалент (биоэквивалент) болох батлагдсан бүтээгдэхүүнд эмнэлзүйн өмнөх болон эмнэлзүйн дараах туршилтыг шаардлагагүй бол давхардуулахаас зайлсхийх талаар заасан байдаг. Энэхүү хууль тогтоомж нь АНУ болон Европын холбооны улс орнуудад мөрдөгдөж, цаг хугацаа, нөөцийг хэмнэх ач холбогдолтой байна¹⁰.

Эмчилгээний эквивалент гэдэг нь нэг эмийн бодис агуулсан хоёр эмийг хэрэглэхэд клиникийн адил үр дүн үзүүлнэ гэсэн үг юм. Тухайн хоёр бүтээгдэхүүн эм зүйн хувьд болон биоэквивалент байвал тэдгээр бэлдмэлийг эмчилгээний биоэквивалент чанартай хэмээн үздэг.

Эмийн үйлдвэр шинэ эмийг үйлдвэрлэлд нэвтрүүлэхдээ тухайн эмийн биохүрэхүйг заавал тодорхойлж, өөрийн бүтээгдэхүүнийг анхны бүтээгдэхүүнтэй

биохүрэхүйн хувьд адил гэдгийг нотолсны үндсэн дээр Эмийн зохицуулалтын байгууллага уг эмийг бүртгэж, зах зээлд гаргах зөвшөөрлийг олгодог. Тухайлбал АНУ-ын Хүнс, эмийн зөвлөл ерөнхий нэршлийн эм үйлдвэрлэгчид өөрсдийн бүтээгдэхүүнийг анхны бүтээгдэхүүнтэй биоэквивалент гэдгийг нотлохыг шаарддаг байна¹¹.

АНУ-ын Хүнс, эмийн зөвлөлийн гаргасан журмаар тухайн хоёр эмийг $\pm 20\%$ байвал тэдгээрийг биоэквивалент хэмээн үзэж, биоэквивалент “Orange book” -д оруулан, ижил найрлагатай боловч биохүрэхүйн хувьд өөр эмийг эмчилгээний эквивалент чанараар нь бүлгүүдэд хуваан үздэг. АНУ-ын Хүнс, эмийн зөвлөл “Orange book” 1980 онд анх хэвлэгдсэн бөгөөд 2021 онд 41-р хувилбар хэвлэгдэн гарсан байна¹².

Биоэквивалент чанарыг *in vivo* аргаар тодорхойлох шаардлагатай байдаг ч эдийн засгийн хувьд өндөр өртөгтэй, хугацаа их шаарддаг, судалгааны үр дүнд сөргөөр нөлөөлөх хүчин зүйл ихтэй, ёс зүйн хувьд нийцэхгүй зэрэг шалтгааны улмаас биохасалт хийх шаардлага гардаг. **Биохасалт** гэдэг нь эмийн эквивалент чанарыг *in vivo* аргаар бус *in vitro* аргаар тодорхойлоход оршино. Энэхүү зорилгоор олон эх үүсвэрт бүтээгдэхүүний уусалтын зураглалыг харьцуулах бүтээгдэхүүний уусалтын зураглалтай нь *in vitro* аргаар харьцуулах аргыг өргөн хэрэглэнэ^{7, 10}.

Олон эх үүсвэр, бүтээгдэхүүнийг харьцуулах бүтээгдэхүүнтэй эмчилгээний эквивалент чанартай гэдгийг дараах судалгаагаар тогтооно¹³.

- Хүнийг хамруулсан, фармакинетикийн харьцуулсан судалгаа
- Хүнийг хамруулан фармадинамикийн харьцуулсан судалгаа

- Эмнэл зүйн харьцуулсан судалгаа
- *In vitro* харьцуулсан судлал

Эмийн идэвхт бодисын биофармацийн ангилал

Тухайн бүтээгдэхүүний биоэквивалент чанарыг тодорхойлох шаардлагатай эсэхийг тогтооход биофармацийн ангиллын системийг ашиглана. Ууж хэрэглэдэг бүтээгдэхүүний хувьд уусалт нь эквивалент чанарыг тодорхойлох боломжийг олгодог.

Биофармацийн ангиллын системийг АНУ-ын Хүнс, эмийн зөвлөл анх 1995 онд гаргасан. Уг ангиллын систем нь биохасалт хийхэд, өөрөөр хэлбэл биоэквивалент чанарын судалгааг *in vivo* аргаар хийхгүй байж болох эсэхийг тогтооход гол үндэслэл болдог юм. Биофармацийн ангиллын системийн дагуу эмийн бодисын усанд уусах чанар болон нарийн гэдсэнд шимэгдэх чадвараас нь хамааруулан эмийн идэвхт бодисуудыг 4 бүлэгт [Biopharmaceutical classification system-BCS] хуваадаг.

Бүлэг 1: Сайн уусдаг, сайн нэвчдэг.

Жишээ нь: Метопролол, сайн шимэгддэг, шимэгдэх хурд нь ялгарахаас ихэнхдээ илүү сайн байна.

Бүлэг 2: Муу уусдаг, сайн нэвчдэг.

Жишээ нь: Глибенкламид, биошингэц нь тэдгээрийн уусах хурдаар хязгаарлагдана.

Бүлэг 3: Сайн уусдаг, муу нэвчдэг.

Жишээ нь: Циметидин, эмийн бодис сайн уусдаг ч шимэгдэл нь нэвтрэх хурдаар хязгаарлагдана.

Бүлэг 4: Муу, уусдаг муу нэвчдэг.

Жишээ нь: Гидрохлортиазид. Эдгээр эм нь биошингэц муутай байдаг.

Биофармацийн ангиллын системд үндэслэн, дараах шалгуурыг харгалзан биохасалт хийнэ. Үүнд:

1. Эмийн идэвхт бодисын уусалт,

нэвчилт

2. Олон эх үүсвэрт эмийн болон харьцуулах бүтээгдэхүүний pH 1.2; 4.5; 6.8 орчин дахь уусалтын зураглал адил эсэх
3. Эмийн хэлбэр гаргахад ашигласан туслах бодис
4. Эмчилгээний индекс, эмнэлзүйн заалт, эмийн идэвхт бодисын шинж чанар зэрэг орно¹¹.

Ибупрофен

1960 онд ибупрофенийг Boots Group-ийн Стюарт Адамсын удирдсан судалгааны баг пропионы хүчлээс гарган авчээ¹⁵. Энэхүү нээлт нь 1950-1960-аад оны үед аспиринаас илүү аюулгүй эмийн хувилбар гарган авах судалгааны үр дүн юм^{15, 16}.

1961 онд Ибупрофен Их Британи улсын Boots Group патентийг авч, хамгийн анх Бруфен нэрээр худалдаалж байсан. 1969 онд Бруфен худалдааны нэршлээр Их Британи улсад, 1974 онд АНУ-д Мотрин хэмээх худалдааны нэршлээр хэрхийн артритын эмчилгээнд жороор олгож эхэлсэн. 1984 оноос АНУ-ын Хүнс, эмийн зөвлөлөөс ерөнхий нэршлийн эмийн жагсаалтанд бүртгэж, жоргүйгээр [OTC-over the counter] олгож эхэлжээ^{17, 18}.

Ибупрофен нь (2RS) -1 [4- (2-метил пропил) фенил] пропионик хүчил. Ибупрофен нь гурван функциональ бүлгээс гаралтай бөгөөд изобутил (ибу) пропионик хүчил (про) фенил (фен)¹⁵. /Зураг 1/

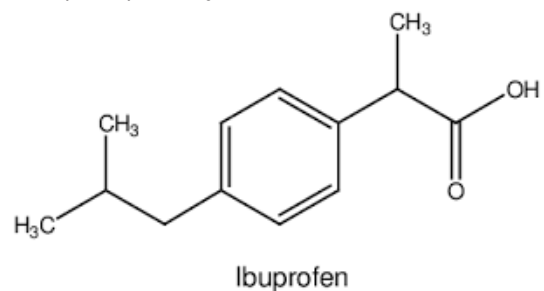


Figure 1. Chemical structure of Ibuprofen
Ибупрофен нь усанд бараг уусдаггүй

боловч ихэнх органик уусгагчдад (90% EtOH-д 40°C температурт 66.18 г/100мл), метанол, ацетон, дихлорметан зэрэгт маш сайн уусдаг. Гадаад байдлын хувьд цагаан өнгийн эсвэл өнгөгүй талст нунтаг бөгөөд хайлах температур нь 75-78°C байна^{19, 20}.

Ибупрофен нь рН 1.2 ба рН 4.5-т бага уусдаг, рН 6.8-д өндөр уусдаг Биофармацийн ангиллын систем (BCS) II бүлгийн эм бөгөөд муу уусдаг, сайн нэвчдэг эмийн бэлдмэл юм¹⁴.

Ибупрофен стерид бус бүтэцтэй үрэвслийн эсрэг бэлдмэл бөгөөд өвдөлт намдаах, үрэвслийн эсрэг, халуун бууруулах үйлдэл үзүүлнэ. Ибупрофений үйлдлийн механизм нь халууралт, өвдөлт ба үрэвслийг үүсгэж буй медиатор простагландины нийлэгжилтэнд оролцдог циклооксигеназа (ЦОГ) ферментийг идэвхгүй болгож цагирагт эндопероксидоос простагландин үүсэх боломжийг саатуулдагтай холбоотой юм. ЦОГ-1 нь ердийн нөхцөлд үүсдэг бөгөөд бие махбодод үүсэх простагландинуудыг зохицуулж байдаг. Харин ЦОГ-2 үүсэл нь үрэвсэлт процессийн үед ихэсдэг байна. Иймээс стерид бус бүтэцтэй үрэвслийн эсрэг бэлдмэлийн үндсэн чиглэл нь ЦОГ-2 ферментийг сонгомлоор дарангуйлах явдал юм^{21, 22}. /Зураг 2/

улсын харьцуулах бүтээгдэхүүний жагсаалтыг баталсан. Энэхүү жагсаалтад Олон улсын харьцуулах эмийн нийт 572 эм бэлдмэл багтсан байдаг^{13, 23, 24}

Аль ч улс орны зах зээлд ерөнхий нэршлийн эм чухал үүрэг гүйцэтгэдэг бөгөөд ерөнхий нэршлийн эм нь эмчилгээний идэвх, чанар, аюулгүй байдлын хувьд **харьцуулах бүтээгдэхүүн** /comparator product/ -тай адил байх ёстой гэсэн шаардлагыг тавьдаг. Олон эх үүсвэрт ерөнхий нэршлийн эм нь харьцуулах бүтээгдэхүүнтэй эмчилгээний эквивалент байх нь бүтээгдэхүүнийг орлуулж шинжилгээнд хэрэглэх боломжийг олгодог¹⁴.



Figure 2. Mechanism of Ibuprofen

Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллагаас гаргасан ANNEX-7, ANNEX-8 хавсралтыг үндэслэн зайлшгүй шаардлагатай эмийн Олон

Table 1. List of comparator products of Ibuprofen

№	Formulation	Dosage strengths	International comparator product	Marketing Authorisation Holder	Markets
1	Injection	5mg/ml	Pedea	Orphan Europe SARL	European Union
2	Syrup	200mg/ml	Pediatric Advil	Pfizer	USA
3	Tablet	200 mg	Motrin IB	McNeil	USA
			Nurofen	Reckitt Benckiser	Britian
		400 mg	Motrin IB	McNeil	USA
			Nurofen	Reckitt Benckiser	Britian

Хүснэгт 1 дагуу Олон улсын зах зээлд үндсэн 3 эмийн хэлбэрээр нийлүүлэгдсэн. Харин манай улсад Ибупрофен эмийн хувьд Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd компанийн “Нурофен” бүтээгдэхүүн нь 200мг шахмал эм, 100 мг/мл- 100мл хөвмөл хэлбэрээр тус тус бүртгэгдсэн байна²³.

Table 2. List of registered ibuprofen drugs in Mongolia

№	Trade name	Dosage strengths	№	Dosage form	Manufacturer's name	Country	Registered
1	Ibumon	200	100	tablet	Monos Pharm-GMP factory	Mongolia	Monos Pharma
2	Ibumon	400	100	tablet	Monos Pharm-GMP factory		Monos Pharma
3	Ibu- Am	400	100	film coated tablet	Armon pharmaceutical factory		Ariun Mongol LLC
4	Ibu- Am	200	100	film coated tablet	Armon pharmaceutical factor		Ariun Mongol LLC
5	Hawon Ibuprofen	400	10	tablet	Hawon Pharmaceutical Corporation	Korea	Paloma LLC
6	Hawon Ibuprofen	400	100	tablet	Hawon Pharmaceutical Corporation		Paloma LLC
7	Mcfen	100mg/ 5ml-100ml	1	syrup	Mcnulty Pharm Co.,Ltd		Wellbee LLC
8	Ibuprofen	400	100	tablet	North China Pharmaceutical Group Formulation Co.,Ltd	China	Dakal Pharma LLC
9	Ibuprofen tablet 400mg	400	100	tablet	XL Laboratories PVT.Ltd		Chigatussin LLC
10	Ibupro-400 tablet	400	100	film coated tablet	Protech Biosystems PVT., Ltd	India	Ikh Tugul LLC
11	Ibu-BKRS	400	100	tablet	BKRS Pharma Pvt. Ltd		Ikh Tugul LLC

12	Ibuprofen-Denk	400	100	film coated tablet	Denk Pharma GmbH & Co.KG		Monos Pharma Trade LLC
13	Ibuprofen-Denk 600	600	10	film coated tablet	Denk Pharma GmbH & Co.KG		Denk Pharma LLC
14	Ibuprofen-Denk 600	600	100	film coated tablet	Denk Pharma GmbH & Co.KG		Denk Pharma LLC
15	Mig 400	400	10	film coated tablet	Berlin Chemie AG / Menarini Group/	German	Monos Pharma Trade LLC
16	Mig 400	400	20	film coated tablet	Berlin Chemie AG / Menarini Group/		Monos Pharma Trade LLC
17	Mig	200mg/ 5ml – 100ml	1	suspension	Berlin Chemie AG / Menarini Group/		Monos Pharma Trade LLC
18	Mig	100mg/ 5ml – 100ml	1	suspension	Berlin Chemie AG / Menarini Group/		Monos Pharma Trade LLC
19	Perofen 400	400	100	film coated tablet	Remedica Ltd		Mongol Pharma LLC
20	Rufan	400	100	film coated tablet	Medochemie Ltd	Cyprus	Euro Pharma LLC
21	Nurofen	200	24	film coated tablet	Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd		Anar-Arvijikh LLC
22	Nurofen	200	20	film coated tablet	Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd		Anar-Arvijikh LLC
23	Nurofen	200	10	film coated tablet	Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	Anar-Arvijikh LLC
24	Nurofen	200	8	film coated tablet	Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd		Anar-Arvijikh LLC
25	Nurofen /strawberry/	100mg/ 5ml- 100ml	1	syrup	Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd		Monos PharmaTrade LLC
26	Nurofen /strawberry/	100mg/ 5ml- 150ml	1	syrup	Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd		Monos Pharma Trade LLC
27	Ibufen 200mr	200	20	film coated tablet	Antibiotice S.A.	Romania	Tunamal Med LLC
28	Ibufen	100mg/ 5ml- 100ml	1	suspension	Medana Pharma S.A.		Monos Pharma Trade LLC
29	Ibufen Junior	200	100	capsules	Medana Pharma S.A.		Monos Pharma Trade LLC
30	Ibufen raspberry	100mg/ 5ml- 100ml	1	suspension	Medana Pharma S.A.		Asia Pharma LLC

31	Ibufen raspberry	200mg/ 5ml-40ml	1	suspension	Medana Pharma S.A.	Polska	Asia Pharma LLC
32	Ibufen raspberry	200mg/ 5ml-100ml	1	suspension	Medana Pharma S.A.		Asia Pharma LLC
33	Ibufen forte strawberry	200mg/ 5ml-40ml	1	suspension	Medana Pharma S.A.		Asia Pharma LLC
34	Ibufen forte strawberry	200mg/ 5ml-100ml	1	suspension	Medana Pharma S.A.		Asia Pharma LLC
35	Axcel Ibuprofen	100mg/ 50ml-60ml	1	syrup	Kotrapharma (M) SDN BHD	Malasia	Mongol Em Impex Concern LLC
36	Gofen 400	400	50	capsules	Mega Lifesciences Public Company Limited	Thailand	Monos Pharma Trade LLC
37	Fenpaed	100mg/5ml-100ml	1	suspension	Pinewood Laboratories Ltd	Ireland	Medica Mongolia LLC
38	Ibuprofen Sandoz	600	20	film coated tablet	Lek S.A.,	Slovenija	Mongol Em Impex Concern LLC

Дээрх хүснэгтээс үзэхэд Монгол Улсын эмийн бүртгэл мэдээллийн санд Ибупрофен нь 13 улсын 22 үйлдвэрлэгчийн 38 нэр төрлийн бүрхүүлтэй шахмал 16, шахмал 7, капсул 2, сироп 4, хөвмөл 9 тус тус эмийн хэлбэрээр бүртгэгджээ⁹.

Манай Улсад Монос Фарм ХХК, Ариун Монгол ХХК ибупрофен 200 мг болон 400 мг бүхий шахмал эмийг үйлдвэрлэж байна.

Ибупрофен эмийн талаарх судалгаа

Ибупрофен бэлдмэлд био хасалт хийх бололцоог эрэлхийлэх талаар 2010 онд Испани улсын Мадрид хотноо Ковадонга Лварез, Игнацио Нуненз, Жуан Ж.Торрадо, Жон Гордон нар судалгааг явуулжээ. Судалгааны гол зорилго нь *in vitro* орчин дахь уусалт нь ибупрофен эмийн био эквивалент байдлыг хангах чадварыг судлах явдал байв. Ибупрофен бол рН 1.2 ба 4.5-т бага уусдаг, рН 6.8-д өндөр уусдаг Биофармацийн ангиллын систем II ангиллын эм бөгөөд *in vitro* судалгааг Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллагын Биохасалт хийх удирдамжийн дагуу уусалтын зураглалыг харьцуулсан. *In vivo* судалгааг Хельсинкийн шинэчилсэн тунхаглалыг дагаж тус эмнэлгийн Клиникийн судалгааны ёс

зүйн хороо, Испанийн эм, эрүүл мэндийн бүтээгдэхүүний агентлагийн зөвшөөрлөөр 4 үе шат бүхий судалгааг гүйцэтгэсэн²⁵.

In vitro орчин дахь Нигери улсын зах зээл дэх ибупрофен бэлдмэлийн чанарыг Бенин Их Сургуулийн Флоренс Э.Эичи, Ихуориа М.Архево, Оливер С.Эзэоби судлаач нар шинжлэн тогтоожээ. Уг судалгаанд нийт 19 өөр үйлдвэрлэгчийн 200-600мг ибупрофены чанарын үзүүлэлтийг Их Британи улсын Фармакопей болон Үйлдвэрлэгчийн Фармакопейн Өгүүллийн дагуу тодорхойлоход 12 брэнд бүхий эм нь тунлалтын нэгэн жигд байдал, 15 брэнд нь задралт, 4 брэнд нь уусалтын шалгуур үзүүлэлтийг хангасан байна. Хэвлэлийн материалаас үзэхэд Нигери улсын эмийн зах зээл дахь ибупрофен шахмал эм нь эмийн чанарын хувьд ихээхэн ялгаатай байв²⁶.

Африк тивийн Нигери улс, Бенин Их Сургуулийн Эм зүй, эмийн технологийн тэнхимийн Сильвестр Охуэлэгбэ Эрага судлаач нар зах зээл дэх шахмал ибупрофен эмийн Хэт ягаан туяа болон Өндөр идэвхит шингэний хроматографийн аргаар харьцуулсан шинжилгээг явуулсан байна.

Уг судалгаанд нийт 10 брэнд ибупрофен эмэнд Их Британи улсын Фармакопей болон Америкийн нэгдсэн улсын Фармакопейн дагуу тунлалтын нэгэн жигд байдал, бат бөх чанар, хайлах цэг, задралт, уусал, мөн Ибупрофений эмийн агууламжийг хэт ягаан туяаны болон өндөр идэвхт шингэн хроматографийн аргаар тодорхойлжээ. Судалгааны үр дүнгээс үзэхэд нийт брэнд эмийн жин ихээхэн ялгаатай, даралтын хүчний үйлчлэлээр 6.14-15.93 кп хооронд хэлбэлзэж, мөн хайлах цэгийн хувьд брэнд В, G шаардлага хангаагүй. Эмийн задралт брэнд С, F, H, I шаардлага хангасан боловч уусалтын үзүүлэлтийг брэнд D, E, G, I, J хангаагүй болно. Ибупрофений эмийн агууламжийг хэт ягаан туяагаар тодорхойлоход брэнд С, D шаардалага хангаагүй. Харин өндөр идэвхт шингэн хроматографийн аргаар тодорхойлоход бүх брэнд эм шаардлага хангасан байна²⁷.

2020 онд Этиоп улсын Мекелле хотод дахь ибупрофен шахмал эмэнд *in vitro* орчинд чанарын харьцуулсан судалгааг явуулжээ. Уг судалгаанд 7 өөр үйлдвэрлэгчийн ибупрофен 400мг шахмал эмийн чанарыг АНУ-ын фармакопей, Их Британи улсын фармакопейн шаардлагын дагуу шахмал эмийн тооны тодорхойлолт, бат бөх чанар, уусалт, задралтыг тодорхойлжээ. Уг судалгааны үр дүнд Mekelle хотод худалдаалагдаж буй ибупрофен шахмал эм нь *in vitro* орчин дахь чанарын үзүүлэлттэй тохирч байв. Харин IBU-E бэлдмэлийн задралт нь чанарын үзүүлэлтийг хангаагүй байна²⁸.

Эмийн чанарын шинжилгээний практикт эмийн чанарын баталгаажилт, импортын эмийн чанарын харьцуулалтыг шинжлэх ухааны үндэслэлтэйгээр судлах нь Эм зүйн салбарын хувьд зайлшгүй хийж хэвшүүлэх ажлын нэг юм. Аливаа улс орон тухайн эмийн үйлдвэрийн эм, бэлдмэлийн чанарын судалгааг тогтмол хийж баталгаажуулах шаардлагатай

байдаг. Ибупрофен эм нь дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллагаас баталсан зайлшгүй шаардлагатай эмийн жагсаалтанд бүртгэгдсэн байдаг. Иймээс Үндэсний үйлдвэрлэгч болон импортын зарим ибупрофен эмийн *in vitro* орчин дах чанарын үзүүлэлтийг харьцуулах бүтээгдэхүүн буюу comparator products -тай харьцуулан судалж, чанарын судалгааг хийж гүйцэтгэх шаардлагатай байна.

Ном зүй

1. Эрүүл мэндийн үзүүлэлт. 2016;
2. Эм зүйн салбарын үзүүлэлт. 2018;
3. “M5” Mongolian pharma market conference. 2018;
4. Mikulic M. Proportion of branded versus generic drug prescriptions dispensed in the United States from 2005 to 2019. 2020;
5. Mikulic M. Worldwide generic prescription drug revenue 2012-2026. 2020;
6. Ledan S. Discussing Brand Versus Generic Medications. US Pharm. 2020;45(6):30-32.
7. 30 Generic medicines (2016).
8. Dunne S SB, Dunne C, Cullen W. . A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. BMC Pharmacol Toxicol 2013;4(1)
9. Trade Name vs. Trademark: What's the Difference? <https://www.investopedia.com/articles/personal-finance/120415/trade-name-vs-trademark-know-difference.asp>
10. Generic drug principle
11. Пүрэвсүрэн С. Биофармаци. 2015.
12. FDA. Orange book: approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. [fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm](https://www.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm)
13. Annex 7 Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability (2015).

14. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System (2017).
15. SS A. The propionic acids: a personal perspective. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1992;32 (4):317-323. doi:doi:10.1002/j.1552-4604.1992.tb03842.x.
16. KD R. Discovery, mechanisms of action and safety of ibuprofen. *International Journal of Clinical Practice*. 2003;135: 3–8.
17. Halford GM LM, Watson SP. 50th anniversary of the discovery of ibuprofen: an interview with Dr Stewart Adams Platelets. 2012;23(6):415-422. doi:doi:10.3109/09537104.2011.632032
18. KD R. Ibuprofen: Pharmacology, Therapeutics and Side Effects. 2012;
19. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ibuprofen#section=Computed-Properties>
20. Brayfield A, ed. Ibuprofen. Martindale: The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press. 2014;Retrieved 6 June 014
21. Чүлтэмсүрэн М ЕЧ. Эм судлал. 2016.
22. Чүлтэмсүрэн М ЕЧ, Хүрэлбаатар Л. Эмийн лавлах 2015.
23. Comparator Pharmaceutical Products list (2015).
24. Annex 8 Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products (2015).
25. Covadonga Alvarez IN, Juanj J.Torrado, John Gordon, Alfredo Garcia-Arieta Investigation on the Possibility of Biowaivers for Ibuprofen.
26. Florence E. Eichie* IMAaOCE. In-vitro evaluation of the pharmaceutical quality of some ibuprofen tablets dispensed in Nigeria. 2009;
27. Sylvester Okhuelegbe Eraga* MIA, Rosemary Ngozi Chibuogwu,, Iwuagwu MA. A comparative UV–HPLC analysis of ten brands of ibuprofen tablets. 2015;
28. Weelegebrial BG. Comprative In Vitro Quality Evaluation of Different Brands of Ibuprofen Tablets Marketed in Mekkelle. 2020;doi:https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-25674/v2

Уншин танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:
ЭЗУ-ы доктор, дэд профессор
Б.Бадамцэцэг