

СҮРБЕЭГИЙН ЭСРЭГ ҮЙЛЧИЛГЭЭТЭЙ ЗАРИМ ЭМИЙН IN VITRO ОРЧИНД ХИЙСЭН
ЧАНАРЫН СУДАЛГААНЫ ҮР ДҮН

Д.Номинцэцэг¹, Д.Бадрал²

Хүнсний Аюулгүй Байдал Үндэсний Лавлагаа Лаборатори

Эм Зүйн Шинжлэх Ухааны Их Сургууль

E-mail: Badral@monos.mn Утас:99099947

QUALITY ANALYSIS OF SOME DRUGS AGAINST TUBERCULOSIS AN
IN VITRO STUDY

Nomintsetseg. D¹, Badral. D²

National Reference Laboratory

Mongolian University of Pharmaceutical Sciences

*Corresponding author: Badral@monos.mn

Судалгаа, шинжилгээ

Abstract

Introduction: According to the statistical data of 2019, 10 million people in 202 countries have been registered as tuberculosis cases, 1.6 million people has died around the world. In 2019, 4,089 new tuberculosis cases were determined, of which 265 died in Mongolia.

Purpose: The purpose of this study is analyze quality of some drugs used in the treatment of certain groups of tuberculosis in accordance with international standards.

Materials and methods: Isoniazid 300 mg, Rifampicin 150 mg, Pyrazinamide 400 mg and Ethambutol 400 mg, which are commonly used in Mongolia, were analyzed according to the pharmacopoeia methods of United States, Chinese and British.

Results: Appearance - Complies with the requirements of the certificate for sensory examination. Identification - It was determined by an infrared spectrophotometry. Average weight - Isoniazid 547.5 mg, Rifampicin 277.6 mg, Pyrazinamide 640.8 mg, Etambutol 399.6 mg. Disintegration - Isoniazid decomposes in 2.5 minutes, Pyrazinamide decomposes in 4.6 minutes, Etambutol decomposes in 8.5 minutes. Friability - Isoniazid - 0.4%, Pyrazinamide 10.4%, Hardness - Isoniazid - 0.4%, Pyrazinamide is - 49.7 N, Dissolution - Isoniazid not less than - 95.7%, Rifampicin - 78.7%, Pyrazinamide - 95.7%, Assay - Etambutol is - 399.6 mg, Rifampicin is 139.94 mg, Isoniazid is - 293.6 mg Pyrazinamide - 492.5 mg complied with the standard requirements.

Conclusion: Analysis of tuberculosis drugs quality by pharmacopoeia methods including its appearance, identification, average weight, friability, hardness, disintegration, dissolution and assay, the isoniazid 300 mg tablets are complied with the United States pharmacopoeia, Rifampicin 150 mg tablets met British pharmacopoeia, and Ethambutol 400 mg tablets are complied with Chinese pharmacopoeia. Pyrazinamide 400 mg tablets did not complies the friability requirements of the United States Pharmacopoeia and also satisfied with the other requirements.

Keywords: Tuberculosis, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol, rifampicin

ҮНДЭСЛЭЛ

Сүрьеэ (*Tuberculosis*) нь *Mycobacterium tuberculosis* нянгаар үүсгэгддэг, янз бүрийн эрхтэн, ялангуяа уушгинд үрэвслийн голомт үүсгэдэг, амьсгалын замаар тархдаг нийгмийн халдварт өвчин юм. 1882 оны 3-р сарын 24-нд Германы эрдэмтэн Роберт Кох сүрьеэ өвчний үүсгэгчийг анх нээжээ. 2019 оны байдлаар дэлхийн 202 улсын 10 сая хүн сүрьеэгээр өвчилж 1,6 сая хүн нас барсан ба 1сая хүүхэд сүрьеэгээр өвчилж 230000 хүүхэд нас баржээ.¹

Сүрьеэ нь халдварт өвчний шалтгаант өвчлөлийн дөрөвдүгээрт, нас баралтын шалтгааны нэгдүгээрт бичигдэж байна. ДЭМБ-н Номхон далайн баруун эргийн бүсийн 37орноос сүрьеэгийн өвчлөл өндөртэй долоон улсын дөрөвдүгээрт Монгол Улс бичигддэг. Монгол Улсад 2018 онд халдварт өвчний шалтгаант нас баралтын 111 тохиолдол бүртгэгдсэнээс сүрьеэгийн 88 тохиолдол бүртгэгдэж, нийт нас баралтын 79.3%-г эзэлсэн байна.²

Манай орны хувьд 2018 оны судалгаагаар сүрьеэгийн 3498 шинэ тохиолдол бүртгэгдсэн нь нийт халдварт өвчний дотор 8.3 хувийг эзэлж байна. Улаанбаатар хотод сүрьеэгийн 2069 тохиолдол бүртгэгдсэн нь нийт тохиолдлын 59.1 хувийг эзэлж байна. 2018 онд 10000 хүн амд ногдох өвчлөл Говьсүмбэр 21.3, Дорнод 15.7, Дорноговь 14.7, Сэлэнгэ 13.7, Дархан-Уул 13.6, Хэнтий 13.6, Улаанбаатар хот 14.1 буюу улсын дундаж үзүүлэлтээс өндөр байна.²

2019 онд сүрьеэгийн 4089 шинэ тохиолдол илэрсэн ба үүнээс 265 хүн нас барсан байна. Нийт тохиолдлын 57% нь нийслэл Улаанбаатар хотод бүртгэгдсэн байна. Хүүхдийн сүрьеэгийн 429 тохиолдол бүртгэгдсэний 113 тохиолдол нь 0-4 насны хүүхэд байв.²

Эрүүл мэндийн хөгжлийн төвөөс 2018 онд гаргасан судалгаагаар 100000 хүн ам дахь сүрьеэгийн өвчлөл нь 2020 онд 158.9 болж өмнөх онуудаас ихсэх төлөвтэй байна.²

Сүрьеэ өвчнийг эмчлэхийн тулд чанартай, баталгаатай эмийг тогтвортой, тогтсон хугацаанд эмчийн хяналтанд хэрэглэснээр эдгэрдэг. Харин чанаргүй эм, бэлдмэл уг өвчнийг эмэнд тэсвэртэй болгож, улам бүр даамжруулан үхэлд хүргэх аюултай.⁴

Эмийн чанарыг шалгах стандартын арга нь эмийн чанарыг зөвхөн тоо хэмжээ, физик химийн шинж чанараар нь тодорхойлоод зогсохгүй, тухайн эмийн өөрийнх нь жинхэнэ зориулалт, мөн чанарыг харуулж буй эсэхийг баталгаажуулах шаардлагатай. Өөрөөр хэлбэл эмийн идэвхиэс бие махбодид үзүүлэх үйлчилгээ нь шууд хамааралтай байдаг тул сүрьеэгийн эмийн бодисуудыг чанарын үзүүлэлтүүдээр шинжилгээнд хамруулж, эмийн идэвхийг тодорхойлж, шинжлэх ухааны үндэслэлтэйгээр шинжилгээний аргачлалыг боловсронгуй болгох нь нэн чухал асуудлуудын нэг юм.

Судалгааны зорилго

Сүрьеэгийн эсрэг зарим бүлгийн эмчилгээнд хэрэглэгддэг эмийг чанарын үзүүлэлтээр шинжилгээнд хамруулж, олон улсын шаардлагад нийцэж буйг тодорхойлоход оршино.

Судалгааны зорилт

1. Сүрьеэгийн эсрэг эмийн чанарын шинжилгээг фармакопейн шаардлага арга аргачлалын дагуу *in vitro* орчинд тодорхойлох.
2. Хүнсний аюулгүй байдал үндэсний лавлагаа лабораторит 2019 онд шинжилгээнд хамрагдсан дээжийн чанарын үзүүлэлтүүдийг 2020 оны Монгол

улсын сүрьеэгийн өвчлөлтэй иргэдэд хэрэглэгдэж буй дээжүүдтэй харьцуулан судлах

Судалгааны хэрэглэгдэхүүн ба арга зүй

Монгол Улсад түгээмэл хэрэглэгдэж буй 4 төрлийн эмийн дээжинд фармакопейн арга аргачлалын дагуу шинжилгээг хийв.

Table1. Methods

Trade name	Ingredient	Dosage form	Manufactured	Pharmacopoeia methodology
Isoniazid 300mg	Isoniazid 300mg	Tablet	Oxalis labs., India	United states pharmacopoeia
Rifampicin 150mg	Rifampicin 150mg	Capsule	BKRS Pharma pvt. Ltd India	British Pharmacopoeia
Pyrazinamide 400 mg	Pyrazinamide 400 mg	Tablet	Oxalis labs., India	United states pharmacopoeia
Ethambutol 400mg	Ethambutol 400mg	Tablet	Macleods., India	Pharmacopoeia of the People's Republic of China

Судалгааны үр дүн

Изониазид 300мг шахмал эм нь USP36, Рифампицин 150мг шахмал эм нь BP2013, Этамбутол 400мг шахмал эм нь CP2010-н, Пиразинамид 400мг шахмал эм нь USP36-н арга аргачлалын дагуу гадна байдал, таних

урвал, дундаж жин, задралт, уусалт, үрэлт, бат бөх чанар, тооны тодорхойлолт зэрэг үзүүлэлтийг тодорхойлов.

1. Гадна байдал: Мэдрэхүйн эрхтнээр харж сертификатын шаардлагын дагуу харьцуулан шал

Table 2. Description

2. Таних урвал: Нил улаан туяаны спектрофотометрээр - Infrared Nicolet IS10 TP FW-5 багажийг ашиглан KBr-той ялтас үүсгэн танихад 4 эмний үндсэн үйлчлэгч бодис илэрсэн.

	Limit	Specification
Isoniazid 300mg	2019 White to white off, circular, biconvex, uncoated tablets, plain on both sides.	White, circular, biconvex, uncoated tablets, plain on both sides.
	2020 White to white off, circular, biconvex, uncoated tablets, plain on both sides.	White, circular, biconvex, uncoated tablets, plain on both sides.
Rifampicin 150mg	2019 Red hard gelatin capsule filled red crystalline powder.	Red hard gelatin capsule filled red crystalline powder.
	2020 Red hard gelatin capsule filled red crystalline powder.	Red hard gelatin capsule filled red crystalline powder.
Pyrazinamide 400 mg	2019 White, circular, flat, beveled edged, uncoated tablets having plain surface on both the sides.	White, circular, flat, beveled edged, uncoated tablets having plain surface on both the sides.
	2020 White, circular, flat, beveled edged, uncoated tablets having plain surface on both the sides.	White, circular, flat, beveled edged, uncoated tablets having plain surface on both the sides.

Ethambutol 400mg	2019	White, circular, flat, coated tablet having break line on one side and plain on other side.	White, circular, flat, coated tablet having break line on one side and plain on other side.
	2020	White, circular, coated tablet having break line on one side	White, circular, coated tablet having break line on one side

Table 3. Identification

	Isoniazid 300mg	Rifampicin 150mg	Pyrazinamide 400 mg	Ethambutol 400mg
Limits	Isoniazid	Rifampicin	Pyrazinamide	Ethambutol
2019	Complies	Complies	Complies	Complies
2020	Complies	Complies	Complies	Complies

3. Дундажжин: Mettler Toledo balance ME104TE 400мг - 399.6мг. 2020 онд Изониазид 300мг - 554.7мг, Рифампицин 150мг – 284.1мг, Пиразинамид 400мг - 446.64мг, Этамбутол 400мг – 477.26мг жинтэй байв.

аналитик жинг ашиглан эм тус бүрээс 20 дээжийг жинлэн үзэхэд 2019 онд Изониазид 300мг - 547.5мг, Рифампицин 150мг - 277.6мг, Пиразинамид 400мг - 640.8мг, Этамбутол

Table 4. Weight

	Isoniazid 300mg	Rifampicin 150mg	Pyrazinamide 400 mg	Ethambutol 400mg
Limits	541.1-568.9mg	276.5-293.5mg	637.9-664.0mg 441.7-464.3mg	466.5mg-490.5mg
2019	547.5mg	277.6mg	640.8mg	399.6mg
2020	554.7mg	284.1mg	446.640mg	477.26mg

4. Задралт: Disintegration tester Varian VK 100 Этамбутол 400мг – 8.5мин, 2020 онд Изониазид 300мг – 2.6мин, Пиразинамид 400мг – 1.5мин, багажийг ашиглан эм тус бүрээс 6 дээжинд Этамбутол 400мг – 7.4минутанд тус тус задралтыг тодорхойлоход 2019 онд Изониазид 300мг – 2.5мин, Пиразинамид 400мг – 4.6мин, задарч шаардлагад нийцэв.

Table 5. Disintegration

	Isoniazid 300mg	Pyrazinamide 400 mg	Ethambutol 400mg
Limits	NMT 15.0min	NMT 15.0min	NMT 15.0min
2019	2.5min	4.6min	8.5min
2020	2.6min	1.5min	7.4min

5. Үрэлт: Friability tester Varian 7090 400мг – 0.23% үрэлт даах чадвартай байв. 2019 оны Пиразинамид 400мг – 10.4% дээж нь шаардлага хангахгүй байв. 10 дээжин дээр 2 удаагийн давтамжтай хийж нийт 20 дээжний дундаж үр дүнгээр шаардага хангаагүй болно.

ашиглан эм тус бүрээс 10 ширхэг дээжийг шинжлэхэд 2019 онд Изониазид 300мг - 0.4%, Пиразинамид 400мг – 10.4% , 2020 онд Изониазид 300мг - 0.33%, Пиразинамид

Table 6. Friability

	Isoniazid 300mg	Pyrazinamide 400 mg
Limits	NMT 1.0%	NMT 1.0%
2019	0.4%	10.4%
2020	0.33%	0.23%

6. Бат бөх: Hardness tester YD-35 багажаар эм 400мг – 49.7N, 2020 онд Изониазид 300мг – тус бүрээс 10 ширхэг дээжийг шинжлэхэд 2019 0.5%, Пиразинамид 400мг – 63.0N бат бөх онд Изониазид 300мг - 0.4%, Пиразинамид тэсвэрлэх чадвартай байна.

Table 7. Hardness

	Isoniazid 300mg	Pyrazinamide 400 mg
Limits	NMT 1.0%	40.0-180.0N
2019	0.4%	49.7N
2020	0.5%	63.0N

7. Уусалт: Dissolution tester Varian VK7025 багажийг ашиглан эм тус бүрээс 6 дээжийн уусалтыг тодорхойлоход 2019 онд Изониазид 300мг – 95.7%, Rifampicin 150mg – 78.7%, Пиразинамид 400мг – 95.7%, 2020 онд Изониазид 300мг – 95.08%, Rifampicin 150mg – 99.0%, Пиразинамид 400мг – 87.09%, байх бөгөөд шаардлагаас багагүй байв.

Table 8. Disolution

	Isoniazid 300mg	Rifampicin 150mg	Pyrazinamide 400 mg
Limits	NLT 80.0%	NLT 75.0%	NLT 80.0%
2019	95.08%	99.0%	87.09%
2020	95.70%	78.70%	95.70%

8. Тооны тодорхойлолт: Өндөр идэвхит шингэний хроматограф – Thermo Fischer Ultimate 3000, Спектрофотометр – Spectrophotometr Thermo Evolution 300 багажуудын тусламжтайгаар шинжлэхэд 2019 онд Изониазид 300мг - 97.9%, Rifampicin 150mg - 93.3%, Пиразинамид 400мг - 98.5%, Ethambutol 400mg - 99.9%, 2020онд Изониазид 300мг - 101.1%, Rifampicin 150mg 100.0%, Пиразинамид 400мг - 97.5%, Ethambutol 400mg - 101.83% агууламжтай байв.

Table 9. Assay

	Isoniazid 300mg	Rifampicin 150mg	Pyrazinamide 400 mg	Ethambutol 400mg
Limits	95.0-105.0%	95.0-105.0%	95.0-105.0%	95.0-105.0%
2019	97.9%	93.3%	98.5%	99.9%
2020	101.1%	100.0%	97.5%	101.83%

Хэлцэмж

2020 онд шинжилгээнд хамруулсан “Изониазид 300мг” шахмал эм нь USP36, “Rifampicin 150mg”

шахмал эм нь BP2013, Ethambutol 400mg шахмал эм нь CP2010-н “Пиразинамид 400мг” шахмал эм нь USP36-н шаардлагаар үнэлэхэд

үр дүн нь тус фармакопейн шаардлагад нийцэж байв. Энэхүү шинжилгээний үр дүнг Японы фармакопейн тооны тодорхойлолтын шаардлагатай харьцуулан үзвэл “Изониазид

300мг”, Rifampicin 150mg”, Ethambutol 400mg, “Пиразинамид 400мг” эм нь шаардлагад нийцэж байна.

Table 10. Discusion

	Isoniazid 300mg	Rifampicin 150mg	Pyrazinamide 400 mg	Ethambutol 400mg
Limits	95.0-105.0%	93.0-105.0%	95.0-105.0%	95.0-105.0%
Results	101.1%	100.0%	97.5%	101.83%

Дүгнэлт

1. 2019 болон 2020 онд хэрэглэгдэж буй сүрьеэгийн зарим эмийн чанарын шинжилгээг фармакопейн арга аргачлалын дагуу дундаж жин, задралт, бат бөх, үрэлт, уусалт, тооны тодорхойлолтын үзүүлэлтүүдээр шинжлэхэд “Изониазид 300мг” шахмал эм нь USP36, “Рифампицин 150мг” шахмал эм нь BP2013, Ethambutol 400mg шахмал эм нь CP2010-н шаардлагад нийцэж байв. 2019 онд хэрэглэгдэж байсан Пиразинамид 400мг шахмал эм нь USP36-н үрэлтийн үзүүлэлтээр шаардлага хангаагүй бол 2020 оны үрэлтийн үзүүлэлтээр шаардлага хангаж байв.
2. 2019 он болон 2020 онд хэрэглэгдэж буй сүрьеэгийн эсрэг үйлчилгээтэй зарим эмүүдийн чанарын үзүүлэлтийг харьцуулан үзэхэд 2020 оны эмийн дээжүүд бүх үзүүлэлтээрээ фармакопейн шаардлагад нийцэж байв.

Ном зүй

1. World Health Organization, Global tuberculosis report. 2019. <http://www.who.int/global TB report-2019>
2. Алтанцэцэг Д., Ганцэцэг Х., Даваажаргал С. Эрүүл мэндийн үзүүлэлт. Эрүүл мэндийн хөгжлийн төв, 2018.

3. Тандалт судалгаа. Монголын сүрьеэтэй тэмцэх нийгэмлэг, 2018.
4. Сүрьеэгийн тандалтын тайлан мэдээний эмхэтгэл. ХӨСҮТ, СТСА, 2019.
5. Пүрэвсүрэн С. Биофармаци. Улаанбаатар хот, Монгол улс, 2016.
6. Мөнхзул Б., Даариймаа Х. Пенициллиний бүлгийн зарим антибиотикийн чанарын шинжилгээ. Эмзүйн сургууль, АШУҮИС. 2016.
7. Азжаргал Г. Монгол улсын зах зээл дэх зарим ципрофлоксацин эмийн IN VITRO орчинд хийсэн чанарын болон нийцлийн судалгаа, Эмзүйн сургууль, АШУҮИС, 2019.
8. United States Pharmacopeia 36, NF 31, 2013.
9. Pharmacopoeia of the people's republic of China, Volume I, II, 2010.
10. British pharmacopoeia, Volume I, II, III, IV, V, 2013.
11. Shulamit, L. High Performance Liquid Chromatography (HPLC) in the pharmaceutical analysis, Medtechnica, 2010.

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