

ДОКСИЛАМИНЫ СУКЦИНАТ АГУУЛСАН ШАХМАЛ ЭМИЙН ТЕХНОЛОГИ, СТАНДАРТЧИЛЛЫН СУДАЛГАА

Жагар Номин^{1*}, Лхагва Марал¹, Борбаатар Баттулга¹, Гантөр Ганчимэг¹,
Ренчиндорж Лхаасүрэн¹, Лувсан Хүрэлбаатар², Соёллхам Бадамцэцэг¹

¹Эм судлалын хүрээлэн

²Монос Групп

*Цахим хаяг: nomin.j@monos.mn

TECHNOLOGY AND STANDARDIZATION STUDY OF DOXYLAMINE SUCCINATE TABLET

Nomin Jagar^{1*}, Maral Lkhagva¹, Battulga Borbaatar¹, Ganchimeg Gantur¹,
Lkhaasuren Ryenchindorj¹, Khurelbaatar Luvsan², Badamtsetseg Soyollkham¹

¹Drug Research Institute

²Monos Group

*Email: nomin.j@monos.mn

Abstract

Introduction

Doxylamine succinate has an anticholinergic effect and is an antihistaminic active compound. Drugs containing this active compound relieve the symptoms of allergies, allergic rhinitis, and the common cold and treat short-term insomnia.

In Mongolia's National Drug Registration list, five doxylamine succinate-based tablets are cataloged, and imported from France, Turkey, Slovenia, India, and South Korea. Doxylamine succinate tablets have not yet been introduced into production within domestic industries. Therefore, we have developed tablets featuring novel technology and standardization.

Purpose

This study aims to investigate the research on technology and standardization of doxylamine succinate tablets and assess the viability of their introduction into domestic manufacturing.

Methods

For the technological study, the main raw material was purchased from Apollo Healthcare Ltd. in China, and tablets of 5 versions were obtained by wet granulation compression method. Carr's index and Hausner's ratio of the granules were calculated according to the British pharmacopeia.

For the standardization study, we purchased standards from Sigmaaldrich® and determined physical, and chemical parameters by Mongolian National Pharmacopoeia (MNP) and United States Pharmacopoeia (USP).

Results

Version 2's Carr's index was 8.15%, and Hausner's ratio was 1.09, indicating that the tablet's compressibility and flowability of granules are excellent. Moreover, version 3's Carr's index was 10.70%, and Hausner's ratio was 1.12, which indicates the tablet's compressibility and flowability of granules are good.

Both versions above met the requirements as appearance, friability, breaking force, weight variation limits, dissolution, and assay according to USP and MNP. Despite that, only version 3 conformed to disintegration for requirements outlined in the MNP

Conclusion

The assay determination method has been validated following ICH guidelines and the quality attributes of the tablet have been specified. Based on the results obtained, version 3 of the experimental tablets is deemed feasible for introduction into production.

Keyword: doxylamine succinate, sedative drug, quality control

Үндэслэл

Натан Спербер болон түүний багийнхан анх 1949 онд пиридил агуулсан алкамин эфирийг химийн хувиргалтад оруулснаар доксиламиныг

гарган авч, антигистамин идэвхтэй хэмээн тодорхойлж байжээ.¹ 2-ацетилпиридинээс доксиламины сукцинат гарган авах урвалын тэгшилтгэлийг зураг 1-д харууллаа.

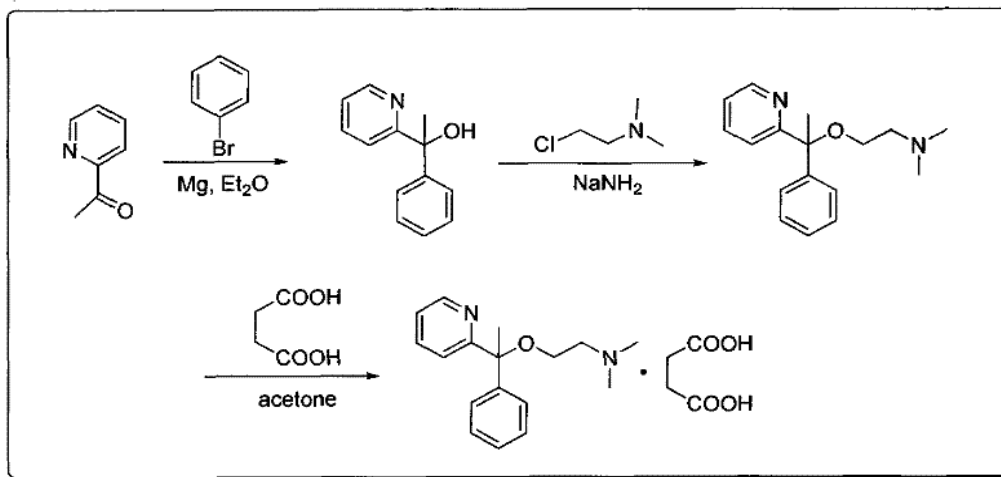


Figure 1. Chemical synthesis of doxylamine succinate from 2-acetylpyridine.

Доксиламины сукцинат агуулсан шахмалыг АНУ-ын Хүнс болон эмийн хяналт зохицуулалтын газраас 1978 онд жоргүй олгох тайвшруулах, нойрсуулах үйлдэлтэй эмийн жагсаалтад бүртгэж байжээ.²

Антигистамины эхний үеийн ангилалд багтах доксиламин нь умайн хөндий, хоол боловсруулах эрхтэн тогтолцоо, их эргэлтийн судаснууд, уушгины булчингуудад байрлах H1-рецептортой төвийн болон хажуугийн сонгомол бус холбоос үүсгэн, харшлын урвал явуулах гистамины хориг болдог. Ингэснээр тайвшруулах нөлөө үзүүлдэг тул доксиламиныг унтах, унтахад хүндрэлтэй зэрэг богино хугацааны нойргүйдлийн эмчилгээнд хэрэглэдэг байна.³ Түүнээс гадна 1966 онд АНУ-ын Vicks® компани нь NyQuil нэртэй декстрометорфан, ацетаминофен, доксиламины сукцинатын нийлмэл найрлагатай ханиадны шингэн эм зах зээлд нэвтрүүлсэн ба энэ эм нь найтаалгах, шингэн нус гоожих шинж тэмдгүүдийг багасгах үйлдэл үзүүлдэг.⁴

Монгол улсын эмийн бүртгэлд доксиламины сукцинат агуулсан 5 шахмал бүртгэгдсэн ба тэдгээрийг Франц, Турк, Словени БНЭУ, БНСУ-аас импортолдог. Монгол улсын эмийн үйлдвэрлэлийн практикт доксиламины шахмал эм хараахан нэвтрээгүй байна. Иймээс бид тохиромжтой технологийг боловсруулж, стандартын шаардлага хангасан шахмал эмийг гарган авах туршилт судалгааны шинэ

ажил хийж байна.

Зорилго

Бид доксиламины сукцинат агуулсан шахмал эмийн технологийг боловсруулж, түүнийг шахмал эмийн чанарын шаардлага хангаж буй эсэхийг тодорхойлох зорилготой.

Материал арга зүй

Судалгаанд ашигласан түүхий эд, бодис

Шахмал эмийн үндсэн түүхий эд болох доксиламины сукцинат, туслах түүхий эдүүд болох дикальцийн фосфат устай, дикальцийн фосфат усгүй, микрокристалл целлюлоз, натрийн карбоксиметил, будагч бодис, цардуул магнийн стеаратыг БНХАУ-ын GMP үйлдвэрийн шаардлага хангасан Apollo Healthcare Ltd. үйлдвэрээс авч, технологийн туршилт хийв.

Шахмал эм гарган авах арга зүй ба мөхлөгийн стандартчилал

Шахмал эмийг 5 ялгаатай найрлагатайгаар, чийгтэй мөхлөгжүүлэх аргаар бэлтгэн, мөхлөгийн асгарах жин, урсах жин, Каррын индекс, Хауснерийн харьцааг Их Британийн фармакопей (BP2024)⁵-д заасны дагуу тодорхойлов.

Бэлтгэсэн мөхлөгийг БНХАУ-ын Kilian үйлдвэрлэгчийн S250 шахмалын машиныг ашиглан ялгаатай даралтын хүчээр шахаж шахмал эмийг гарган авав.

Шахмал эмийн стандартчиллын арга зүй

Туршилтын 5 хувилбарын шахмал эмэнд Монгол улсын үндэсний фармакопей (2011)⁶-н

шахмал эмэнд тавигдах ерөнхий шаардлагын дагуу физик үзүүлэлтүүдийг тогтоосон. Шахмал эмийн гадна байдлыг мэдрэхүйн аргаар, дундаж жин, жингийн хэлбэлзлийг жингийн арга, үрэлт болон даралтын хүчний үйлчлэлийг даах бат бөх чанар, задралт, уусалтыг БНХАУ-ын YIMA үйлдвэрлэгчийн SY-6D 4 үйлдэлт шахмал эмийн шинжилгээний багажаар тодорхойлов.

Химийн үзүүлэлтүүдийг АНУ-ын фармакопей (USP44)⁷-н Доксиламины сукцинатын шахмалын монографд заасан ӨИШХ-ийн аргын дагуу тодорхойлж, Олон Улсын Тохируулгын Зөвлөл (International Council of Harmonization)-ийн Чанарын Хөтөч (Quality Guidelines)-ийн Q2(R1)⁸ хэсэгт заасны дагуу шугаман чанар, үнэмшилт

чанар, давтагдах чанар үзүүлэлтүүдээр аргын баталгаажуулалт хийв.

Микробиологийн цэвэршилтийг Монгол Улсын Эрүүл мэндийн сайдын 2017 оны А/219 тоот тушаалын 2 дугаар хавсралтад заасан үзүүлэлтээр Монгол улсын стандартуудын дагуу Монос фарм ХХК-ийн Эм бэлдмэл сорилтын лабораторид тодорхойлов⁹⁻¹².

Үр дүн

Технологийн туршилт, судалгаа

Технологийн туршилтыг М1, М2, М3, М4, М5 гэсэн ялгаатай 5 хувилбарын дагуу мөхлөг бэлтгэн шахмал эмүүдийг гарган авсан ба мөхлөгийн асгарах жин, урсах чанар, каррын индекс, хауснерын харьцаа зэрэг үзүүлэлтүүдийг тодорхойлж, үр дүнг хүснэгт 1-д үзүүлэв.

Table 1. Pre-compression parameters of granules.

Parameters		Bulk and Tapped densities (g/mL)		Moisture content (%)	Carr's index (%)	Hausner's ratio
		Bulk density	Tapped density			
Versions	M1	1.18	1.25	1.03	5.92	1.06
	M2	1.08	1.18	0.97	8.15	1.09
	M3	1.05	1.18	1.05	10.70	1.12
	M4	1.18	1.33	1.10	11.6	1.13
	M5	1.03	1.12	1.08	8.00	1.08

Мөхлөгийн урсах чанарыг Их Британий фармакопей (BP2024)5-д заасан лавлах хүснэгт (Хүснэгт 2)-ийн дагуу үнэлэв.

Table 2. Specifications of Carr's index and Hausner ratio for flowability.

Carr's index	Flowability	Hausner's ratio
≤10	Excellent	1-1.11
11-15	Good	1.12-1.18
16-20	Fair	1.19-1.25
21-25	Passable	1.26-1.34
26-31	Poor	1.35-1.45
32-37	Very poor	1.46-1.59
>38	Very very poor	>1.60

Судалгааны хувилбаруудаас М2, М3 урсах чанараар хамгийн тохиромжтой байсан хэдий ч бусад мөхлөгийн бусад хувилбар мөн адил шаардлагад нийцсэн үр дүн өгсөн

тул туршилтыг 5 хувилбараар үргэлжлүүлэн шахмал хэлбэрт оруулж, шахмалын физик, химийн үзүүлэлтүүдийг туршилтын хувилбар тус бүрт шинжлэн судлав.

Хими, стандартчиллын судалгаа
Физик үзүүлэлтүүдийн үр дүн

Туршилтын 5 хувилбараас бэлтгэсэн шахмал эмийн гадна байдал, бат бөх чанар, дундаж жин, жингийн хэлбэлзэл, задралт, уусалт гэсэн физик үзүүлэлтүүдийн үр

дүнг хүснэгт 3-д үзүүлэв. Судалгааны дүнд шахмалын бүх хувилбар гадна байдал, бат бөх чанар, дундаж жин, жингийн хэлбэлзлийн үзүүлэлтээр шаардлага хангав. Харин задралт болон уусалтаар M3, M4, M5 хувилбарууд шаардлага хангаж байв.

Table 3. The results of physical parameters tested in all versions of tablet.

Parameters	Specification	Results				
		M1	M2	M3	M4	M5
Appearance	Light blue, biconvex, oval tablets with a septum on one side	Qualified	Qualified	Qualified	Qualified	Qualified
Friability, NLT %	97.0	99.74	99.74	99.74	99.74	99.96
Breaking force, NLT MPa	0.45	3.25	2.91	3.33	3.51	4.23
Average weight, mg	180	184	184	185	185	185
Uniformity of mass, NMT %	±7.5	+1.76 -1.60	+1.95 -1.31	+1.93 -2.47	+1.63 -2.69	+1.08 -1.64
Disintegration, NMT minutes	15	18	17	6	5	6
Dissolution, NMT %	80 in 30 minutes	-	97.97	101.13	93.86	97.97

Химийн үзүүлэлтүүдийн үр дүн

Доксиламины сукцинат үйлчлэгч бодисын агууламжийг АНУ-ын фармакопей (USP44), Европын фармакопей (EP11)-д потенциометрийн титр, өндөр идэвхт шингэний хроматографийн аргуудыг ашигласан

тодорхойлсон байдаг. Тус аргуудаас ӨИШХ-ийн аргыг сонгон шинжилгээг хийж гүйцэтгэхэд тохиромжтой байсан тул туршилтын физик үзүүлэлтүүдээр шаардлага хангасан M3, M4, M5 хувилбаруудад химийн үзүүлэлтүүдийг тодорхойлж, үр дүнг хүснэгт 4-д үр дүнг үзүүлэв.

Table 4. The results of chemical evaluation of M3, M4, M5 versions.

Parameters	Specification	Results		
		M3	M4	M5
Identification	Retention time of the test solution's peak same as the standard solution's peak	Qualified	Qualified	Qualified
Amount of doxylamine succinate in per tablet, mg	23.125 – 26.875	23.88 ±0.02	23.33 ±0.07	24.94 ± 0.05

Notice: n=3±SD

Задралт ба уусалтын үзүүлэлтээр шаардлага хангасан туршилтын M3, M4, M5 хувилбарууд таних болон тооны тодорхойлолтоор шаардлага хангав. Шахмал эмийг гарган авсан мөхлөгийн урсах чанар,

шахмал эмийн бат бөх чанар, үйлчлэгч бодисын агууламж зэрэг үзүүлэлтүүдээр M3 шахмал эмийг хамгийн тохиромжтой гэж үзэн ӨИШХ-ийн арга зүйг баталгаажуулахдаа дээж болгон ашиглав.

Доксиламины сукцинатын стандарт бодист шугаман чанар, шахмал эмэнд үнэмшилт чанар болон давтагдах чанарыг тодорхойлж,

аргын баталгаажилтыг хийж гүйцэтгэв. Стандарт бодисын шугаман чанарыг үнэлэхэд шаардлага хангаж байгааг хүснэгт 5-д үзүүлэв.

Table 5. Linearity assessment in method validation for standard doxylamine succinate

Validation parameters	Results
Calibration curve	39178x + 199492
Linear range (mg/ml)	0.05-0.45
R ²	0.9999
LOD (mg/ml)	0.00014
LOQ (mg/ml)	0.00041

Шахмал эмийн 50%, 100%, 150%-ийн концентрацитай дээж тус бүрийн тооны шинжилгээний харьцангуй стандарт хазайлт 0.77%, 0.47%, 0.06% тус тус гарч үнэмшилт чанарын 2%-иас ихгүй байх шаардлагыг хангасан. Давтагдах чанарыг 10 дээжинд тодорхойлоход харьцангуй стандарт хазайлт 1% буюу 2%-иас бага гарч шаардлага хангав.

Биологийн үзүүлэлтүүдийн үр дүн

Судалгааны дүнд туршилтын М3 хувилбар нь технологи болон стандартчиллын судалгаагаар хамгийн тохиромжтой шахмал эм болсон тул тус шахмалд микробиологийн цэвэршилтийг шинжлэхэд Монгол Улсын Эрүүл мэндийн сайдын А/219 тоот тушаалд заасан шаардлагыг хангаж байна.

Table 6. The result of microbial contamination of M3 tablet.

Parameters	Specification	Results
Total aerobic microbial count, NMT cfu/g	10 ³	<10 ¹
Total combined yeasts and molds count, NMT cfu/g	10 ²	<10 ¹
Absence of <i>Escherichia coli</i>	Absent in 1 g	Absent

Хэлцэмж

АНУ-ын Хүнс, эмийн хяналт зохицуулгын газраас зах зээлд нэвтрүүлэх зөвшөөрөл олгосон эмийг Улбар шарном¹³ гэх жагсаалтанд оруулдаг. Уг номонд 13 үйлдвэрлэгчийн 16 доксиламины сукцинат агуулсан шахмал эм бүртгэгдсэн байдгаас АНУ-ын Chattem, Inc үйлдвэрлэгийн Юнисом нэртэйгээр худалдаалагддаг эм нь лавлагаа эм (reference listed drug) бөгөөд үүнтэй харьцуулан бид өөрсдийн шахмал эмийг гарган авав.

Туршилтын шахмал эмэнд аргын баталгаажуулалтыг гүйцэтгэхэд шугаман, үнэмшилт, давтагдах чанарын үзүүлэлтүүдээр шаардлага хангасан нь нарийвчлал сайтай, тохиромжтой арга болохыг илтгэж байна.

Туршилтын М3 шахмал эм нь МУҮФ (2011) болон АНУ-ын фармакопей (USP44) дахь

шахмал эмэнд тавигдах шаардлагуудыг бүх үзүүлэлтүүдээр хангаж байгаа нь үйлдвэрлэлд нэвтрүүлэх боломжтойг илтгэж байна. Иймд судалгааны үр дүнд тулгуурлан дараагийн шатны судалгаа болох биоэквивалентын судалгааг хийх боломжтой гэж үзэж байна.

Дүгнэлт

Шахмал эмийн технологийн туршилт болон стандартчиллын үзүүлэлтүүдийн судалгааны үр дүнг үндэслэн туршилтын хувилбаруудаас М3 шахмал эмийг үйлдвэрлэлд нэвтрүүлэх боломжтой гэж үзэв.

Туршилтын шахмал эмэнд доксиламины сукцинатын агууламжийг АНУ-ын фармакопей (USP44)-н ӨИШХ-ийн арга зүйн аргын баталгаажуулан тодорхойлоход 23.88±0.02 мг үр дүн өгч шаардлага хангасан тул цаашид тус арга зүйг ашиглахад тохиромжтой.

Ном зүй

1. Nathan Sperber, Domenick Papa, Erwin Schwenk and Margaret Sherlock, "Pyridyl-Substituted Alkamine Ethers as Antihistaminic Agents", Journal of the American Chemical Society, 71 (3): 887-890
2. "Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs". accessdata.fda.gov. Retrieved 23 August 2022.
3. Shiroishi M, Kobayashi T. Structural Analysis of the Histamine H1 Receptor. Handb Exp Pharmacol. 2017;241:21-30.
4. "VICKS NYQUIL COLD AND FLU – acetaminophen, dextromethorphan hydrobromide and doxylamine succinate capsule, liquid filled". Dailymed. U.S National Library of Medicine.
5. Их Британийн фармакопей (BP2024) 2024 он.
6. "Шахмал эм". Монгол Улсын Үндэсний фармакопей. I хэвлэл, 2011 он.
7. "Доксиламины сукцинатын шахмал эм". АНУ-ын фармакопей (USP44-NF36) 2021 он.
8. ICH Topic Q2 (R1): Validation of analytical procedures: Text and methodology. European medicines agency. 1995.
9. MNS ISO 4833, 30°C-д ургасан бичил биетний колони тоолох ерөнхий арга;
10. MNS ISO 7954, 25°C-д ургасан хөгц, мөөг, хөрөнгөнцрийн колони тоолох ерөнхий арга;
11. MNS ISO 6579, Salmonella илрүүлэх аргын ерөнхий заавар;
12. Монгол улсын үндэсний фармакопей, Escherichia coli тодорхойлох арга;
13. Approved drug products with Therapeutic equivalence evaluations, 44th edition, 2024.