

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ЯАМ
ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ИХ СУРГУУЛЬ

Гар бичмэлийн эрхтэй ©

БАЯРАА ЭНХЗАЯА

**КЛАРИТРОМИЦИН 250 мг КАПСУЛТАЙ ЭМИЙН
СТАНДАРТЧИЛАЛЫН АСУУДАЛД**

F 721500 Эм Зүй, Эм судлал

Эм зүйн ухааны магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл

Улаанбаатар хот
2010 он

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ЯАМ,
ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ИХ СУРГУУЛЬ

БАЯРАА ЭНХЗАЯА

**КЛАРИТРОМИЦИН 250 мг КАПСУЛТАЙ ЭМИЙН
СТАНДАРТЧИЛАЛЫН АСУУДАЛД**

Эрдэм шинжилгээний ажлын удирдагч:

МАУ-ны Академич, Эм Зүйн ухааны доктор, профессор С.Цэцэгмаа

Эрдэм шинжилгээний ажлын шүүмжлэгч:

Эм Зүйн шинжлэх ухааны доктор, дэд профессор Д.Цэндээхүү

Улаанбаатар хот
2010 о

ТОВЧ ХУРААНГУЙ
КЛАРИТРОМИЦИН 250 мг КАПСУЛТАЙ ЭМИЙН СТАНДАРТЧИЛАЛЫН
АСУУДАЛД

Удиртгал: Кларитромицин 250 мг капсултай бэлдмэлийг үйлдвэрлэх технологийг боловсруулж, стандартчилалын үзүүлэлтийг тогтоосноор орчин үеийн, өргөн хүрээний үйлдэлтэй антибиотикийг өөрийн орондоо үйлдвэрлэх боломжтой болох ба чанарын баталгаатай бүтээгдэхүүнийг бага зардлаар үйлдвэрлэх, дотоодын эмийн зах зээлээс хуурамч антибиотикийг шахан гаргах ач холбогдолтой төдийгүй тэдгээр бэлдмэлүүдийн чанарын шалгуур үзүүлэлтүүдийг олон улсын жишигт ойртсон аргачлалыг ашиглан мэдрэг чадвар өндөртэй багаж тоног төхөөрөмжөөр тодорхойлох нь Монгол улсын үндэсний эмийн бодлогыг хэрэгжүүлэхэд тодорхой хувь нэмэр оруулах нь дамжиггүй юм.

Зорилго, зорилт: Кларитромицин 250 мг капсултай эмийг дотоодод үйлдвэрлэх, стандартчилах судалгаа явуулах зорилгоор Кларитромицины түүхий эдийг технологийн боловсруулалтад оруулан капсулд дүүргэх, туршилтаар үйлдвэрлэсэн Кларитромицины 250 мг капсултай эмийн чанарыг шалгах аргачлалыг фармакопей, стандарт баримт бичгийг ашиглан өөрийн нөхцөлд боловсруулах, боловсруулсан аргачлалаар ижил нэрийн импортын бүтээгдэхүүний чанарын үзүүлэлтүүдийг тодорхойлж, өөрийн үйлдвэрлэсэн бүтээгдэхүүнтэй харьцуулан үнэлэх зорилтуудыг тавьж ажиллаа.

Хэрэглэгдэхүүн, арга зүй: Судалгаанд макролид, аминогликозид, цефалоспорины бүлгийн антибиотикуудын үйлдвэрлэлээрээ тэргүүлэх туршлагатай БНХАУ-ын Zhejiang Zhenyuan Pharmaceutical Co.,Ltd -д үйлдвэрлэсэн Кларитромицины түүхий эдийг сонгож, технологийн боловсруулалтад оруулж, 0 номерийн капсулд дүүргэсэн болно.

Кларитромицин 250 мг капсултай эмийн чанарын үзүүлэлтүүдийг тодорхойлох аргачлалыг Япон, Хятад, Европын фармакопей болон MNS 5236: 2003, Бүрхүүл (капсул)-тэй эм, ерөнхий шаардлага зэрэг баримт бичгийг ашиглан боловсруулж улмаар улсын стандартын төслийг бэлтгэсэн ба мөн харьцуулсан судалгааг Монгол улсын эмийн бүртгэлд 2007 оноос хойш бүртгэгдсэн 4 импортлогчийн ижил нэрийн бүтээгдэхүүнийг сонгон авч тэдгээрийн үйлчлэгч бодисын тоон агууламж болон уусалт зэрэг үзүүлэлтүүдийг боловсруулсан стандартын төслийн шаардлагын дагуу тодорхойлох замаар явуулав.

Үр дүн: Кларитромицины түүхий эд нь урсах чанар, асгарах жин муутай учир капсул дүүргэгч машины жигд ажиллагааг хангаж чадахгүй байсан тул туршилтын

үр дүнд 5%-ын поливинилпирролидины уусмалыг холбогч бодисоор сонгон авч мөхлөгжүүлсэн бөгөөд туслах бодисын янз бүрийн найрлагатай Кларитромициныг 7 хувилбараар мөхлөгжүүлж, бэлтгэсэн мөхлөгүүдэд технологийн үндсэн параметруудийг тодорхойлсны үндсэнд тохиромжтой гэж үзсэн 6 дугаартай найрлагыг сонгон авч 0 номерийн капсулд савласан болно. Кларитромицин 250 мг капсултай эмийн чанарын үзүүлэлтүүдийг боловсруулсан стандартын төслийн дагуу тодорхойлж, хөндлөнгийн лабораториор шалгаж баталгаажуулахад шаардлага хангаж байсан бөгөөд харьцуулсан судалгаагаар дотоодын эмийн үйлдвэрт үйлдвэрлэсэн Кларитромицин 250 мг капсултай эмийн үйлчлэгч бодисын агууламж, уусалтыг тодорхойлсон дүн нь Индонези, Орос, Энэтхэг зэрэг орнуудад үйлдвэрлэсэн ижил нэрийн бүтээгдэхүүнүүдийнхтэй ойролцоо байгаа нь бидний туршилтаар үйлдвэрлэсэн капсултай эм импортын бүтээгдэхүүнийг химийн хувьд орлож чадахуйц гэдгийг батлах нэг үзүүлэлт болж байгаа юм.

Түлхүүр үг: Кларитромицин 250 мг капсултай эм, стандартчилал, үйлдвэрлэл

ABSTRACT

STANDARDIZING THE CLARITHROMYCIN 250 mg CAPSULE

Background: It is possible to produce the modern antibiotic, clarithromycin 250 mg capsule, for its wide range of effects through the processing and use of standardised technology. The manufacture of high quality pharmaceutical products will minimize the opportunity of imitation and artificial antibiotics in the local market. Furthermore, determining the quality of these drugs by using methods and facilities in line with international standards will also contribute to quality control. Therefore, this area requires the biggest investment for implementing the Drug Policy of Mongolia.

Purpose: Research was conducted about the production and standardization of clarithromycin 250mg. This was done by checking quality of drugs that contain clarithromycin 250mg and produced through this experiment. International pharmacopeia was used as a basis of comparison. Some parameters of clarithromycin powders were also explored, which involved their production using technological processing and then cased in a numbered capsule. These were then compared to imported equivalents of the product to measure their quality.

Materials and methods: The starting material of Clarithromycin was produced and obtained by Zhejiang Zhenuan Pharmaceutical Co Ltd of the Republic of China, which is a leading and highly experienced company in its field. This company has produced many leading drugs including Macrolide, Aminoglycoside, and the Cephalosporin group of antibiotics. Manufacture included in technological operation then, it was filled out in "0" number capsule. To produce the standardized Clarithromycin 250mg capsules, we adduced the general requirements from the MNS 5236: 2003, European Pharmacopoeia, CHINA Pharmacopoeia, and JAPAN Pharmacopoeia. The project was carried out according to the guidelines of these four countries because they have a substance import production service that has been registered at the Medicine Registration of Mongolia since 2007 and made products by domestic experiment of dissolution tests. The powdered starting material of Clarithromycin could not provide the smooth operation of the Filler machine because of its poor flow quality and excessive weight.

Result: As a result, the Clarithromycin's grain substance with several of chemical compound was grained by seven versions which meant the connector substance of Polivinilpirolide was soluble. Using the prepared grain, under the technological guidelines, some parameters were defined. It was found that the compound in Capsule No.6 was most convenient and it was added to Capsule No.0. To assess its quality, it was compared with the Clarithromycin 250 mg capsule standard. It was found that the compound produced in a domestic medical factory was similar to the productions made

in Indonesia, Russia, India and other countries. As a result, this experiment shows that Mongolain produced drugs containing Clarithromycin 250mg meet international standards and therefore can be used for export retail. Furthermore, the data from this experiment provides a good basis for an international index.

Key words: Claritromycin 250 mg capsules, standardization, technological processing

НОМ ЗҮЙ

1. Засгийн газрын хэрэгжүүлэгч агентлаг. Эрүүл мэндийн газар. Эмийн мэдээлэл. Антибиотикийн зохистой хэрэглээ. Улаанбаатар. 2008: №06 х. 12
2. Засгийн газрын хэрэгжүүлэгч агентлаг. Эрүүл мэндийн газар. Эмийн мэдээлэл. Хоол боловсруулах тогтолцооны өвчний эмэн эмчилгээ. Улаанбаатар. 2009: №02 х. 2, 31, 45-46
3. Самбууням.Р, Эрдэнэцэцэг.Г, Батхуяг.П, Эм Зүй. Стационарын эмийн зохистой хэрэглээнд хийсэн зарим судалгааны үр дүн. Улаанбаатар хот. 2010: № 1, 2. х. 35-37
4. Рэнцэн.Б, Хүрэлбаатар.Л, Амоксиклав шахмалын технологи, стандартчилалын судалгаа. Эм зүйн магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл. Улаанбаатар: Монос Анагаах Ухааны Дээд Сургууль: 2009. х. 6, 26-29
5. Засгийн газрын хэрэгжүүлэгч агентлаг. Эрүүл мэндийн газар. Эмийн мэдээлэл. Амьсгалын тогтолцооны өвчний эмэн эмчилгээ. Улаанбаатар. 2009: №02 х. 41
6. Монгол улс. Төрийн мэдээлэл. Төрийн болон орон нутгийн өмчийн хөрөнгөөр бараа, ажил үйлчилгээ худалдан авах тухай хууль. 2003: <http://www.legalinfo.mn/>
7. Цэрэнлхагва Р. Баясгалан Б. Эмийг зохистой хэрэглэхэд эмнэлэгийн мэргэжилтэний анхаарах зарим асуудлууд. Эмийн талаар төрөөс баримтлах бодлого. Улаанбаатар, Эрхэс хэвлэх үйлдвэр. 2004: х.43-46
8. Батхуяг П. Монгол улсын зайлшгүй шаардлагатай эмийн лавлах. Улаанбаатар, 2009.
9. Даваасүрэн Ц. Эрдэнэцэцэг Г. Эмийн үйлдвэрийн технологийн дадлагын хичээлийн гарын авлага. Улаанбаатар. 2008: х.12-18
10. В.И.Чуешов, Н.Е.Чернов, Л.Н.Хохлова, Л.И.Богуславская, П.Д.Пашнев, О.А.Ляпунова, И.А.Егоров, Д.В.Рыбачук, Е.Б.Гладух, И.В.Сайко, Г.Т.Сиренко, С.Т.Шебанова. Промышленная технология лекарств, Том 2, 2000: стр 321-413
11. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Vol II, Capsule. 2005: Appendix 9.
12. Эрдэнэцэцэг Г, Хандсүрэн С. Эмийн технологи. Боть 1. Улаанбаатар, Мөнхийн үсэг: 2004.х. 10-22
13. Эрдэнэцэцэг Г, Хандсүрэн С. Эмийн технологи. Боть 2. Улаанбаатар, Мөнхийн үсэг: 2004.

14. Монгол улсын стандарт MNS 5236: 2003, Бүрхүүл (капсул)-тэй эм, ерөнхий техникийн шаардлага. СХҮТ. Улаанбаатар, 2005.
15. “Монос Фарм” ХХК. Хатаагч төхөөрөмж ажиллуулах заавар. 2007
16. “Монос Фарм” ХХК. Капсул дүүргэх машиныг ажиллуулах заавар. 2007
17. “Монос Фарм” ХХК. Капсул өнгөлөх машиныг ажиллуулах заавар. 2007
18. “Монос Фарм” ХХК. Савлах машиныг ажиллуулах заавар. 2007
19. Applications for HPLC <http://www.asrg.com/>
20. Amendments and corrigenda to volume 1, General methods of analysis Chromatography-High pressure liquid chromatography, 2003. from: <http://www.who.int>
21. Дүнгэрдорж Д. Эмийн хими, 2009: х.15-28, 609-615
22. Д.Дүнгэрдорж. Зайлшгүй шаардлагатай эмийн хурдавчилсан шинжилгээ, 1996. х.4-14
23. Цээк А, Анагаахын хими. Боть 2. Улаанбаатар, Мөнхийн үсэг, 2006: х. 452-454
24. <http://www.pbs.org/rxforsurvival>.
25. Soli – it’s not just dirt. <http://www.pbs.org/rxforsurvival>.
26. Clarithromycin. 2009 {07/02/2009. available} from: <http://www.drugs.com/clarithromycin.html>
27. Biaxin, Biaxin XL2009 {9/28/2009. available} from: <http://www.rxlist.com/biaxin-drug.htm>.
28. Pharmacopoeia of the People’s Republic of China. Vol II, Clarithromycin. 2005. page. 205, 206
29. Japan Pharmacopoeia, 14 edition, Clarithromycin. 2001.p. 367
30. Great Britian Pharmacopoeia, Clarithromycin. 2008. Vol 1. Clarithromycin. 2005. p.1309
31. Zhejiang Zhenyuan Pharmaceutical Co.,Ltd <http://www.zypharm.com/>
32. “Монос Фарм” ХХК. Хлорамфеникол 500 мг капсултай эмийг үйлдвэрлэх технологийн заавар. 2010
33. Монгол улсын стандарт MNS 5236: 2003, Бүрхүүл (капсул)-тэй эм, ерөнхий техникийн шаардлага. СХҮТ. Улаанбаатар, 2005.
34. Монгол улсын стандарт MNS 5485: 2007, Амоксициллин 500 мг, 250 мг капсултай эм. СХҮТ. Улаанбаатар, 2007.
35. European Pharmacopoeia, Fifth edition. Vol 1. Clarithromycin. 2005. p.1309
36. USP-26, Vol 2. Clarithromycin. 2006. p. 382-383

37. <http://en.wikipedia.org/wiki/Antibiotic>
38. Сувд.Н, Энхмаа.Д, Цэцэгмаа.С, Хөрсний бактераас биологийн идэвхт бодис ялган авах. Эм зүйн магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл. Улаанбаатар: ЭМШУИС: 2007. х. 3, 18, 23-24
39. Cars O, Molstad S, Melander A, 2001. Variation in antibiotic use in European Union. Lancet 2001; 357:1851-3
40. Singh V, Mishra S, Maurya P, Rao G. 2009. Drug resistance pattern and clonality in *Helicobacteri pylori* strains. J.Infect.Dev.Cnties. 2009 march 1;3(2):130-6
41. Alvarez A, Moncayo JL, Santacruz JJ, et al. 2009 Antimicrobial susceptibility and mutation involved in clarithromycin resistance in *Helicobacteri pylori* isolates from patients in the Western Central region of Columbia. Antimicrob. Agents Chemother. 2009 sep; 53(9):4022-4Epub2009 jun22
42. Xia HH, Kalantar J, Talley NJ. 1998 Metronidazole and clarithromycin resistance *Helicobacteri pylori* in dyspeptic patients in Western Sydney as determined by testing multiple isolates from different gastric sites. J. Gastroenterol. Hepatol. 1998 oct;13(10):1044-9
43. Цэлмэг.Д, Сарантуяа.Ж, Хосбаяр.Т, Бира.Н. –ийн цэвэр өсгөвөр гарган антибиотикийн мэдрэг чанарыг тодорхойлсон нь. Хүрэл тогоот 2009: Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухааны Их Сургууль: Улаанбаатар, Монгол. Өнгөт хэвлэл: 2009.
44. Чүлтэмсүрэн М. Ерөөлт Ч. Хүрэлбаатар Л. Эмийн лавлах. Улаанбаатар, 5-р хэвлэл. 2009.х. 308-309
45. А.П Красильников. Микробиологический словарь-справочник.1986. стр 61, 236, 283, 304
46. Н.А Бакулина, Э.Л Краева. Микробиология. 1980. стр 299, 307, 344
47. М.Д Муравьев. Технология лекарств, Том 1, 1980.
48. М.Д Муравьев. Технология лекарств, Том 1, 2000.
49. “Итгэмжлэлийн үйл ажиллагааг дэлхий нийтээр хүлээн зөвшөөрөх” {06/04/2010. available} from: <http://masm.gov.mn/>
50. Монгол улсын стандарт MNS 5524:2005, Эмийн үйлдвэрлэлд тавигдах ерөнхий шаардлага. СХҮТ. Улаанбаатар, 2005.
51. “Монос Фарм” ХХК. Ариун цэврийн дүрэм. 2010
52. “Монос Фарм” ХХК. Үйлдвэрлэлд ажиллах журам. 2007
53. “Монос Фарм” ХХК. Тоног төхөөрөмж ажиллуулах зааварчлага. 2007
54. “Монос Фарм” ХХК. Савалгааны машин ажиллуулах зааварчлага. 2007

55. Монгол улс. Төрийн мэдээлэл. Эрүүл мэндийн байгууллагын хог хаягдлын менежментийг сайжруулах тухай. Эрүүл мэндийн сайд, Байгаль орчны сайдын хамтарсан 2002 оны 10-р сарын 17-ний өдрийн 249/201 тоот тушаал. Хавсралт. 2003. <http://www.legalinfo.mn/>
56. Монгол улсын стандарт MNS 1-1: 2006, MNS 1-2: 2006 Монгол улсын үндэсний стандартчиллын тогтолцоо суурь стандартын эмхтгэл. СХҮТ. Улаанбаатар, 2006.
57. Монгол улсын стандарт MNS 5189: 2002 Эм, эмийн түүхий эд, эмийн хэлбэр, Микробиологийн үндсэн үзүүлэлт, бүтээгдэхүүнд тавих шаардлага, дээж авах арга. СХҮТ. Улаанбаатар, 2002.
58. Монгол улсын стандарт MNS 5193: 2002 Эм, эмийн түүхий эд, эмийн хэлбэр, Бактерийн нийт тоог тодорхойлох арга. СХҮТ. Улаанбаатар, 2002.
59. Монгол улсын стандарт MNS 5194: 2002 Эм, эмийн түүхий эд, эмийн хэлбэр, Хөгц, мөөгөнцөр тодорхойлох арга. СХҮТ. Улаанбаатар, 2002.
60. Монгол улсын стандарт MNS 5192: 2002 Эм, эмийн түүхий эд, эмийн хэлбэр, Enterobacteriaceae бүлгийн бактер тодорхойлох арга. СХҮТ. Улаанбаатар, 2002.
61. Монгол улс. Төрийн мэдээлэл. Эм эмнэлэгийн хэрэгсэлийн тухай хууль. Улаанбаатар, Төрийн ордон. 2010 оны 05 дугаар сар 27. <http://www.legalinfo.mn/>
62. Khurelbaatar L. International Scientific Conference for 20 th Anniversary of MONOS GROUP “Current situation and future trends of drug research and development from natural source”, ULAANBAATAR, MONGOLIA, September 16, 2010, page 30-31
63. Уранчимэг М, Эрдэнэцэцэг Г. Эмийн үйлдвэрлэлд тавих хяналт ба эм үйлдвэрлэлийн дүрэм. Улаанбаатар, Мөнхийн үсэг: 2004.
64. Gillian Chaloner-Larsson, PH.D. GCL Bioconsult, Ottawa
Roger Anderson, Ph.D, Director of Quality Operations, Massachusetts Public Health Biologic Labs Anik Egan, BSc., GCL Bioconsult, Ottawa. A WHO guide for Good Manufacturing practice requirements, WHO, 1997. from: <http://www.who.int>
65. Guide to Good Storage practice for pharmaceuticals, WHO Technical Report Series, No. 908, Annex 9, 2003. from: <http://www.who.int>
66. Адъяахорол Ц. Цэцэгмаа С. Диклофенак натри 50 мг бүрхүүлтэй эмийн уусалтын тодорхойлох аргачлалын баталгаажуулалт. Эрдмийн чуулган 52: Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухааны Их Сургууль-Эрдмийн чуулганы хурал: Улаанбаатар, Монгол. Өнгөт хэвлэл: 2009.

