

УРСОДЕОКСИХОЛИЙН ХҮЧИЛ АГУУЛСАН СУСПЕНЗИЙН НАЙРЛАГА, ТЕХНОЛОГИЙН СУДАЛГАА

Бямбадорж Дэнсмаа¹, Батчулуун Бүжинлхам², Баттулга Сугармаа², Гантөр Ганчимэг², Бадамжав Рэнцэн¹, Лувсан Хүрэлбаатар³, Ренчиндорж Лхаасүрэн^{1,2*}

¹Эмийн Технологийн Тэнхим, Эм Зүйн Шинжлэх Ухааны Их Сургууль, Улаанбаатар хот, Монгол улс

²Эм Судлалын Хүрээлэн, Улаанбаатар хот, Монгол улс

³Монос Групп, Улаанбаатар хот, Монгол улс

*цахим шуудан: lkhaasuren@monos.mn

FORMULATION AND TECHNOLOGICAL STUDY OF A SUSPENSION CONTAINING URSODEOXYCHOLIC ACID

Densmaa Byambadorj¹, Bujinlkham Batchuluun², Sugarmaa Battulga², Ganchimeg Gantur², Rentsen Badamjav¹, Khurelbaatar Luvsan³, Lkhaasuren Ryenchindorj^{1,2*}

¹Department of Pharmaceutical Technology, Mongolian University of Pharmaceutical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia

²Drug Research Institute, Ulaanbaatar, Mongolia

³Monos group, Ulaanbatar, Mongolia

*email: lkhaasuren@monos.mn

Abstract:

Introduction: Ursodeoxycholic acid (UDCA) is used to treat liver and biliary disorders, including neonatal jaundice. In neonatal practice, UDCA administered orally (10–30 mg/kg/day, divided doses) shortens phototherapy duration and reduces serum total bilirubin. A suspension dosage form may mask bitter taste, improve dissolution and bioavailability, and is not currently registered in Mongolia.

To develop and evaluate suspension formulations of UDCA and to identify an optimal composition and manufacturing technology.

Methods: UDCA drug substance was characterized according to the European Pharmacopoeia (EP 11.0). Five suspension formulations (A1–A5) were prepared using wet-milling (size-reduction) technology and appropriate excipients. Physical, chemical and microbiological quality attributes of the suspensions were assessed per the United States Pharmacopeia (USP 2021) and microbiological methods of the Pharmacopoeia of the Russian Federation (GOST 2018). Assays were performed by validated chromatographic methods; measurements were performed in triplicate (n=3).

The UDCA raw material met pharmacopeial specifications and was suitable for use. All five formulations were uniform and free of agglomerates by visual inspection. Formulation A5 met USP acceptance criteria for pH (4.5 ± 0.02), sedimentation volume (0.91 ± 0.20 mL), density (1.14 ± 0.005 g/cm³), viscosity (1583.5 ± 0.38 mPa·s), fill volume (150 ± 0 mL) and active substance content ($96.6 \pm 0.05\%$), and complied with microbiological limits. Other formulations failed one or more quality attributes (notably pH, assay or sedimentation).

Conclusion: The UDCA raw material complied with pharmacopeial quality standards. Among tested variants, formulation A5 satisfied critical quality attributes for a stable suspension and was identified as the optimal formulation with respect to composition and manufacturing process.

Keywords: ursodeoxycholic acid (UDCA), suspension, excipients, formulation, pharmacopoeial standards

Үндэслэл

Нярайн шарлалт нь дэлхий даяар гүйцэт төрсөн таван нярай тутмын гуравт нь илэрдэг ба төрснөөс хойш эхний 2 долоо хоногт хамгийн түгээмэл тохиолддог^{1,2}. Цусны улаан эсийн задралын үр дүнд билирубин үүсэхээс гадна бие махбодод билирубины солилцооны эмгэгээс үүдэлтэй билирубины түвшин нэмэгдэж, арьс салст бүрхэвчинд шар толбо үүсгэдэг^{3,4}. Урсodeоксихолийн хүчлийг элэг, цөсний замын эмгэг тэр дундаа нярайн шарлалтын эмчилгээнд өргөн хэрэглэдэг⁵. Нярайн практикт урсodeоксихолийн хүчлийг хоногт 10-30 мг/кг тунгаар тооцон эхийн сүүнд уусгаж, өдөрт 2 удаа уулгахад фото эмчилгээний хугацааг богиносгож, сийвэн дэх нийт билирубины түвшинг бууруулж, эмчилгээний үргэлжлэх хугацааг богиносгох нөлөөтэй⁶. Суспенз эмийн хэлбэрийг хэрэглэх нь эмийн бодисын гашуун амтыг дарах, биошингэцийг нэмэгдүүлэх, уусалтыг сайжруулах ач холбогдолтой¹. Монгол улсын Эрүүл мэндийн сайдын А/93 дугаар тушаалаар нярайн шарлалтын эмийн эмчилгээнд урсodeоксихолийн хүчил эмийг зөвлөдөг бол улсын бүртгэлийн системд одоог хүртэл суспенз хэлбэрээр бүртгэгдээгүй⁷ байгаа нь бодит хэрэгцээний нэг асуудал болж байна.

Зорилго, зорилт

Урсodeоксихолийн хүчил агуулсан суспенз эмийн хэлбэрийн найрлага, технологийг боловсруулж, үйлдвэрлэх боломжийг судлах. Энэхүү зорилгын хүрээнд дараах зорилтыг дэвшүүлж байна.

1. Урсodeоксихолийн хүчлийн түүхий эдийн чанарыг фармакопейн дагуу үнэлэх
2. Суспенз эмийн найрлагыг тогтоож, технологийг боловсруулах
3. Гаргаж авсан суспенз эмийн чанарыг үнэлэх

Судалгааны хэрэглэгдэхүүн, арга зүй Хэрэглэгдэхүүн

Түүхий эд:

Урсodeоксихолийн хүчил, микрокристалл целлюлоз, бензойн хүчил, ксилитол, глицерол, натрийн хлорид, натрийн цитрат, лимоны хүчил, лимоны амт, цэвэршүүлсэн ус.

Багаж, тоног төхөөрөмж:

Аналитик жин (ATX224R), Өндөр идэвхт шингэний хроматографи (CMB-20A), pH метр (PB-10), Жигдрүүлэгч (YHAD500SH-18G), Плитка (KONKA), Ареометр, Хатаах шүүгээ (101-1A), 200 меш шигшүүр, термометр, хэмжээст цилиндр, шилэн аяга, шувтан колбо, пипетка, бюретка болон бусад шил сав хутгуур зэргийг ашиглана.

Урвалж бодис:

Урсodeоксихолийн хүчил (Macklin Co., LTD, $\geq 98.5\%$), Ацетон (Sigma-Aldrich $\geq 99.5\%$), Мөсөн цууны хүчил (Xilong scientific Co., LTD, $\geq 100.0\%$), Дихлорметан (Xilong scientific Co., LTD, $\geq 99.8\%$), Фосфолибдений хүчил (Macklin Co., LTD, $\geq 99.9\%$), Хүхрийн хүчил (Сигма Тек $\geq 98.0\%$), Калийн дигидро фосфат (Macklin Co., LTD, $\geq 98.0\%$), Этанол (Xilong scientific Co., LTD, $\geq 99.7\%$), Фенолфталеин (Macklin Co., LTD, $\geq 99.5\%$), Натрийн гидроксид (Xilong scientific Co., LTD, $\geq 97.0\%$)

Судалгааны арга зүй

Урсodeоксихолийн хүчил эмийн бодисын физик, химийн үзүүлэлтийг Европын фармакопейд (EP 11.0) заасан аргачлалын дагуу тодорхойлсон. Суспенз эмийн хэлбэрийг жижиглэх технологийн дагуу боловсруулж, тохирох туслах бодисыг сонгож, А1, А2, А3, А4, А5 гэсэн хувилбарыг бэлтгэсэн. Суспенз эмийн физик, химийн үзүүлэлтийг Америкийн Нэгдсэн Улсын Фармакопейд (USP 2021) заасан шаардлагын дагуу үнэлж, микробиологийн цэвэршилтийг Оросын Холбооны Улсын фармакопейд (ГОСТ 2018) заасан аргачлалын дагуу тодорхойлов.

Суспенз бэлтгэх технологи

Суспенз бэлтгэхдээ үйлчлэгч болон туслах бодисуудыг жинлэн авч, шаардлагатай уусгагчийг урьдчилан бэлтгэнэ. Өтгөрүүлэгч суурь уусмалыг бэлтгэхдээ микрокристалл целлюлозыг ойролцоогоор 40°C температуртай 100 мл нэрмэл усанд тасралтгүй хутгалтын дор бүрэн уусгаж, жигд бүтэцтэй уусмал үүсгэнэ. Үүний дараа туслах

бодисуудыг дээрх үүсгэсэн суурь уусмалд уусгана. Бүрэн уусгасны дараа холимгийг өндөр хурдтай жигдрүүлэгч ашиглан 3000 эргэлт/мин хурдтайгаар 5 минут боловсруулж, нэгэн төрлийн уусмал үүснэ. Үйлчлэгч бодисын суспензийг тусад нь бэлтгэхдээ глицеролыг 20 мл нэрмэл устай холин, урсодеоксихолийн хүчлийг нэмж өндөр хурдтай жигдрүүлэгчээр 6000 эргэлт/мин хурдтайгаар 5 минут боловсруулж, нарийн ширхэгтэй, тогтвортой суспенз үүсгэнэ. Глицерол нь нойтонжуулагч болон уусгагчийн үүрэг гүйцэтгэнэ. Эцсийн шатанд бэлтгэсэн үйлчлэгч бодисын суспензийг микрокристалл целлюлозын суурь уусмалд аажмаар нэмж, өндөр хурдтай жигдрүүлэгчээр 8000 эргэлт/мин хурдтайгаар 10 минут боловсруулснаар жигд тархалттай, тогтвортой суспенз бэлдмэл гарган авна. (Зураг. 1)

Статистик боловсруулалт

Бүх туршилтыг гурван давталттайгаар хийж ($n=3$), үр дүнг Excel программ дээр боловсруулалт хийж, үр дүнг $Mean \pm SD$ хэлбэрээр илэрхийлэв. Найрлагын хувилбаруудыг физик, химийн чанарын үзүүлэлт болон фармакопейн шаардлагад нийцсэн байдлаар харьцуулан үнэлж, хамгийн тохиромжтой хувилбарыг сонгов.

Судалгааны ажлын үр дүн

1. Урсодеоксихолийн хүчил түүхий эдийн чанарыг үнэлсэн үр дүн

Урсодеоксихолийн хүчлийн түүхий эдийн гадна байдал, таних урвал, тооны тодорхойлолт зэрэг үзүүлэлтийг Европын фармакопей (EP 11.0)

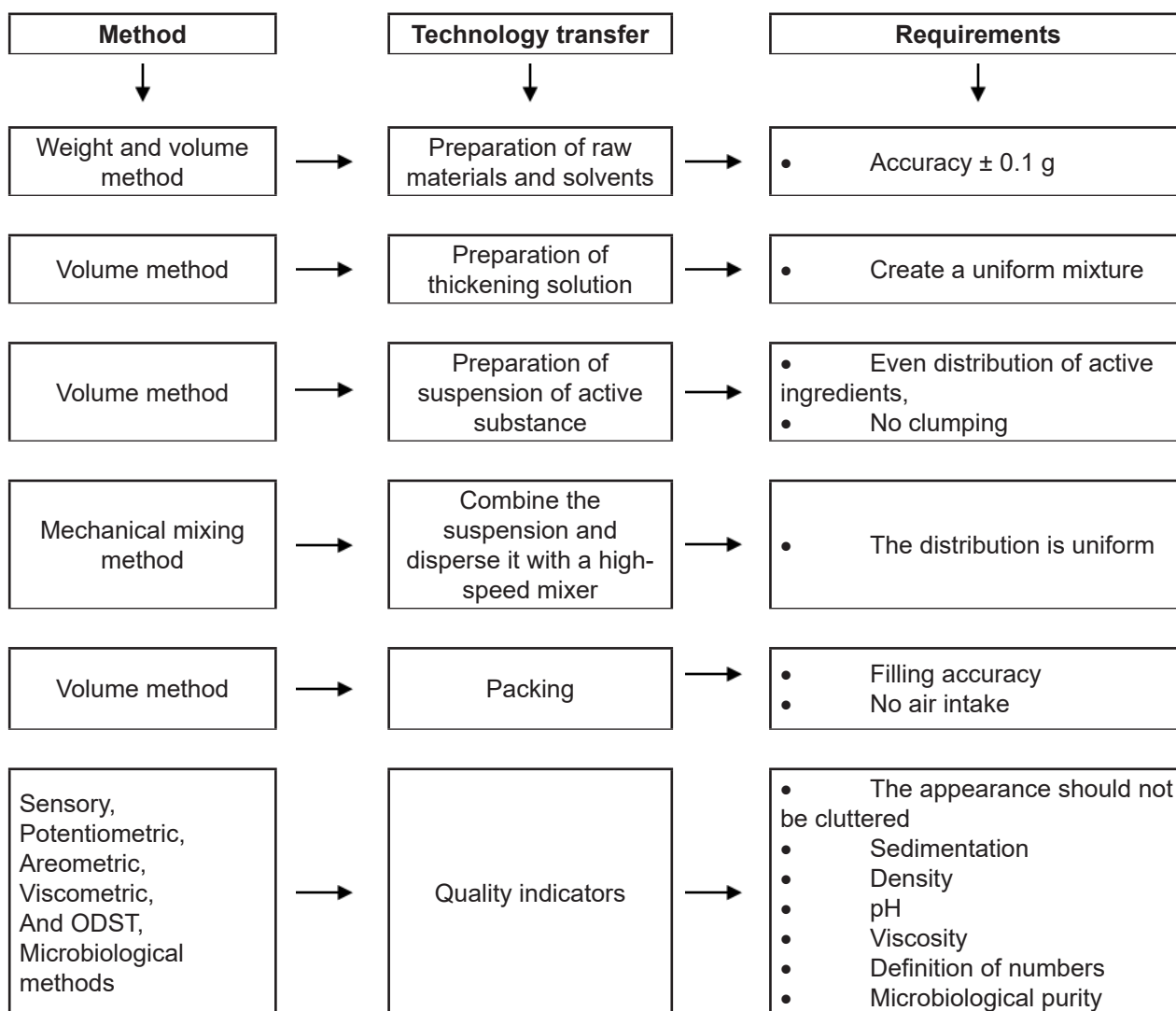


Figure 1. Suspension preparation technology

аргачлалын дагуу үнэлэв. Судалгааны үр дүнгээс харахад түүхий эдийн гадна байдал, таних урвал, тооны тодорхойлолт зэрэг нь фармакопейн шаардлагатай нийцэж байна. (Хүснэгт. 1)

Table 1. Results of determining the quality parameters of ursodeoxycholic acid

№	Indicator	European Pharmacopeia (EP 11.0)	Analysis method	Result
1	Appearance	White powder	Sensory means	White powder
2	Identification Reaction (TLC)	Ursodeoxycholic acid	TLC	The sample and standard formed a blue stain.
3	Assay	99.0-101.0 %	Titrimetric method	100.8 %
Microbiological indicators				
4	Total Aerobic Microbial Count	$\leq 10^3$ cfu/g	Microbiological method	$< 10^1$ cfu/g
5	Total Yeast and Mold Count	$\leq 10^2$ cfu/g	Microbiological method	$< 10^1$ cfu/g
6	Detect of Escherichia coli	Not detected	Microbiological method	Not detected

Note: The appearance and physicochemical parameters of the raw material of ursodeoxycholic acid are determined according to the methods of the European Pharmacopoeia (EP 11.0) and meet the requirements of the pharmacopoeia.

2. Урсодеооксиhoлийн хүчил агуулсан суспенз эмийн чанарыг үнэлсэн үр дүн

Технологийн туршилтын A1, A2, A3, A4, A5 гэсэн 5 ялгаатай найрлагаар жижиглэх аргаар суспенз эмийн хэлбэр гарган авч гадна байдал, pH, нягт, тунадасжилт, зуурамтгай чанар, дүүргэлт, микробиологийн цэвэршилт зэрэг үзүүлэлтийг тодорхойлж, үр дүнг үзүүлэлт тус бүрээр тодорхойлж хүснэгтээр үзүүлэв.

2.1

Суспенз эмийн гадна байдал тодорхойлсон дүн

Америкийн фармакопей (USP 2021) аргачлалын дагуу Урсодеооксиhoлийн хүчлийн гадна байдлыг мэдрэхүйн /харааны/ эрхтнээр тодорхойлоход шаардлага хангаж байв. Уг суспензүүд нэгэн жигд, бөөгнөрөлгүй тунгалаг байв. (Хүснэгт. 2)

Table 2. Appearance of ursodeoxycholic acid suspensions

Sample	Requirements (USP44-NP39 <1151>)	Result	Compliance
A 1	Uniform, without lumps	Uniform, without lumps	+
A 2		Uniform, without lumps	+
A 3		Uniform, without lumps	+
A 4		Uniform, without lumps	+
A 5		Uniform, without lumps	+

Note: The ursodeoxycholic acid suspension meets the pharmacopoeial requirements for a uniform, non-agglomerated appearance of the drug by sensory organs. (+) meets the requirements, (-) does not meet the requirements

2.2 Суспенз эмийн pH тодорхойлсон дүн

Урсодеооксиhoлийн хүчил агуулсан суспензийн орчны pH-ийг Америкийн Нэгдсэн Улсын фармакопей (USP 2021)-д заасан аргачлалын дагуу потенциометрийн аргаар pH метр (PB-10) багаж ашиглан тодорхойлов. Туршилтын үр дүнгээр суспензийн pH нь A1 (3.80 ± 0.040), A2 (3.74 ± 0.005), A3 (3.67 ± 0.00), A4 (3.68

± 0.005), A5 (4.50 ± 0.020) тус тус байв. Үүнээс харахад A5 хувилбарын pH нь фармакопейн шаардлагад нийцэж байгаа бол бусад хувилбарууд нь харьцангуй хүчиллэг орчинтой байгааг тогтоов. (Хүснэгт. 3)

2.4 Суспенз эмийн тунадасжилт тодорхойлсон дүн

Урсоедоксихолийн хүчил агуулсан суспенз эмийн тунадасжилтыг Америкийн фармакопей (USP 2021) аргачлалын дагуу тунадасжилтыг эзлэхүүний

Table 3. pH determination of ursodeoxycholic acid suspensions

Sample	Requirements (USP44-NP39 <791>)	Result	Compliance
A 1	4.0-5.0	3.80 ± 0.040	-
A 2		3.74 ± 0.005	-
A 3		3.67 ± 0.000	-
A 4		3.68 ± 0.005	-
A 5		4.50 ± 0.020	+

Note: Mean values ($n=3$) and $\pm SD$ standard deviation are shown. (+) qualified, (-) not qualified

2.3 Нягт тодорхойлсон үр дүн

Урсоедоксихолийн хүчил агуулсан суспенз эмийн нягтыг Америкийн фармакопей (USP 2021) аргачлалын дагуу нягтыг ареометрийн аргаар ареометр багажийг ашиглан тодорхойлов. Суспензийн нягт тодорхойлсон туршилтын үр дүнгээр A1 (1.15 ± 0.005 г/см³), A2 (1.15 ± 0.002 г/см³), A3 (1.14 ± 0.005 г/см³), A4 (1.11 ± 0.010 г/см³), A5 (1.14 ± 0.005) байв. Судалгааны дүнгээс харахад бүх хувилбаруудын нягтын үзүүлэлт нь фармакопейн шаардлагад нийцэж байна. (Хүснэгт. 4)

аргаар тодорхойлов.

Туршилтын үр дүнгээр суспензийн тунадасжилтын хэмжээ A1 (0.81 ± 0.20 мл), A2 (0.63 ± 0.25 мл), A3 (0.70 ± 0.23 мл), A4 (0.46 ± 0.18 мл), A5 (0.91 ± 0.20 мл) тус тус байв. Судалгааны дүнгээс харахад A5 хувилбар нь бусад хувилбартай харьцуулахад тунадасжилтын үзүүлэлтээр илүү өндөр утгатай бөгөөд фармакопейн шаардлагад нийцэж байсан. (Хүснэгт. 5)

Table 4. Specific dosage of ursodeoxycholic acid suspension

Sample	Requirements (USP44-NP39 <841>)	Result, g/cm ³	Compliance
A 1	1.0-1.2 g/cm ³	1.15 ± 0.005	+
A 2		1.15 ± 0.002	+
A 3		1.14 ± 0.005	+
A 4		1.11 ± 0.010	+
A 5		1.14 ± 0.005	+

Note: Mean values ($n=3$) and $\pm SD$ standard deviation are shown. (+) qualified, (-) not qualified

Table 5. Sedimentation determination results for ursodeoxycholic acid suspensions

Sample	Requirements (USP44-NP39 <785>)	Result, ml	Compliance
A 1	Not less than 0.9ml	0.81 ± 0.20	-
A 2		0.63 ± 0.25	-
A 3		0.70 ± 0.23	-
A 4		0.46 ± 0.18	-
A 5		0.91 ± 0.20	+

Note: Mean values ($n=3$) and $\pm SD$ standard deviation are shown. (+) qualified, (-) not qualified

2.5 Суспенз эмийн зуурамтгай чанар тодорхойлсон дүн

Урсодеохсихолийн хүчил агуулсан суспенз эмийн зуурамтгай чанарыг Америкийн фармакопей (USP 2021) аргачлалын дагуу вискозиметрийн аргаар, зуурамтгай чанар тодорхойлогч (LVDV-2T) багажийг ашиглан тодорхойлов. Туршилтын үр дүнгээр суспензийн зуурамтгай чанар A1 (520.3 ± 0.3 мПа·с), A2 (605.4 ± 0.4 мПа·с), A3 (582.0 ± 0.2 мПа·с), A4 (480.2 ± 0.2 мПа·с), A5 (1583.5 ± 0.38 мПа·с) тус тус байв. Судалгааны дүнгээс харахад бүх хувилбаруудын зуурамтгай чанар фармакопейн шаардлагад нийцэж байгаа бөгөөд A5 хувилбар нь бусад хувилбартай харьцуулахад илүү өндөр зуурамтгай чанартай байгааг тогтоов. (Хүснэгт. 6)

Table 6. Viscosity determination results of ursodeoxycholic acid suspensions

Sample	Requirements (USP44-NP39 <912>)	Result, mPa	Compliance
A 1	200-2000 mPa	520.3 ± 0.3	+
A 2		605.4 ± 0.4	+
A 3		582.0 ± 0.2	+
A 4		480.2 ± 0.2	+
A 5		1583.5 ± 0.38	+

Note: Mean values ($n=3$) and $\pm SD$ standard deviation are shown. (+) qualified, (-) not qualified

Table 7. The specified filling amount of suspension containing ursodeoxycholic acid

Sample	Requirements (USP44-NP39 <755>)	Result, ml	Compliance
A 1	150 ml $\pm$ 5 ml	150 ± 0	+
A 2		150 ± 0	+
A 3		150 ± 0	+
A 4		150 ± 0	+
A 5		150 ± 0	+

Note: Mean values ($n=3$) and $\pm SD$ standard deviation are shown. (+) qualified, (-) not qualified

2.7 Суспенз эмийн үйлчлэгч бодисын тоон хэмжээ тодорхойлсон дүн

Урсодеохсихолийн хүчил агуулсан суспенз эмийн үйлчлэгч бодисын хэмжээг Хятадын фармакопей (CP 11.0)-д заасан аргачлалын дагуу ӨИШХ-ийн аргаар тодорхойлов. Туршилтын үр дүнгээр үйлчлэгч бодисын агууламж A1 ($88.8 \pm 0.35\%$), A2 ($78.4 \pm 0.20\%$), A3 ($86.1 \pm 0.20\%$), A4 ($88.3 \pm 0.96\%$), A5 ($96.6 \pm 0.05\%$) тус тус байв. Судалгааны дүнгээс харахад A5 хувилбар

2.6 Суспенз эмийн дүүргэлт тодорхойлсон дүн

Урсодеохсихолийн хүчил агуулсан суспенз эмийн дүүргэлтийг Америкийн фармакопей (USP 2021) аргачлалын дагуу эзлэхүүний аргаар, хэмжээст цилиндр ашиглан тодорхойлов. Суспензийн дүүргэлтийг тодорхойлох туршилтын үр дүнгээр A1 (150 ± 0 мл), A2 (150 ± 0 мл), A3 (150 ± 0 мл), A4 (150 ± 0 мл), A5 (150 ± 0 мл) байсан бөгөөд 5 хувилбар бүгд АНУ-ын фармакопейн шаардлагатай нийцэж байна. (Хүснэгт. 7)

нь фармакопейн шаардлагад нийцэж байгаа бол бусад хувилбаруудын агууламж харьцангуй бага байгааг тогтоов. (Хүснэгт. 8)

Table 8. The amount of the active substance of the suspension drug containing ursodeoxycholic acid is determined

Sample	Pharmacopeia (CP)	Result, %	Compliance
A 1	95-105 %	88.8 ± 0.35	-
A 2		78.4 ± 0.20	-
A 3		86.1 ± 0.20	-
A 4		88.3 ± 0.96	-
A 5		96.6 ± 0.05	+

Note: Mean values ($n=3$) and $\pm SD$ standard deviation are shown. (+) qualified, (-) not qualified

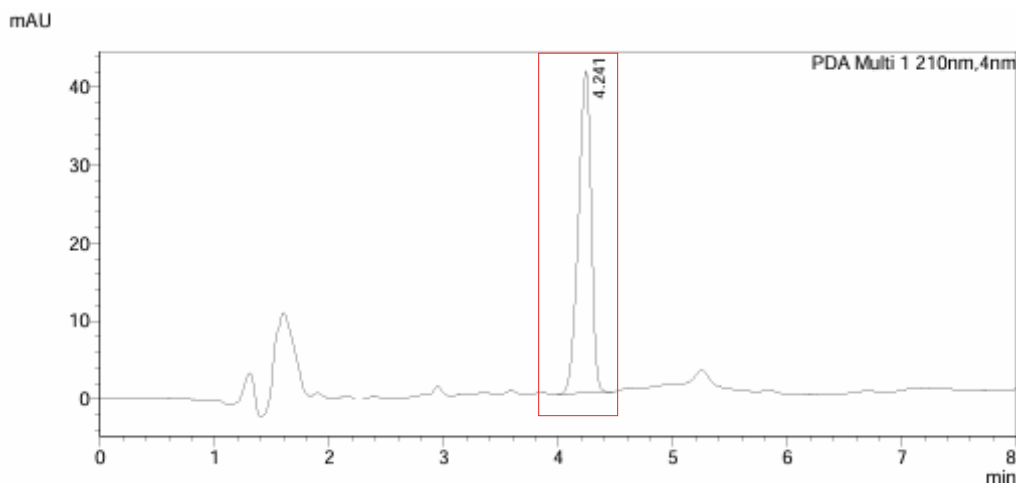


Figure 2. Chromatogram of ursodeoxycholic acid standard substance

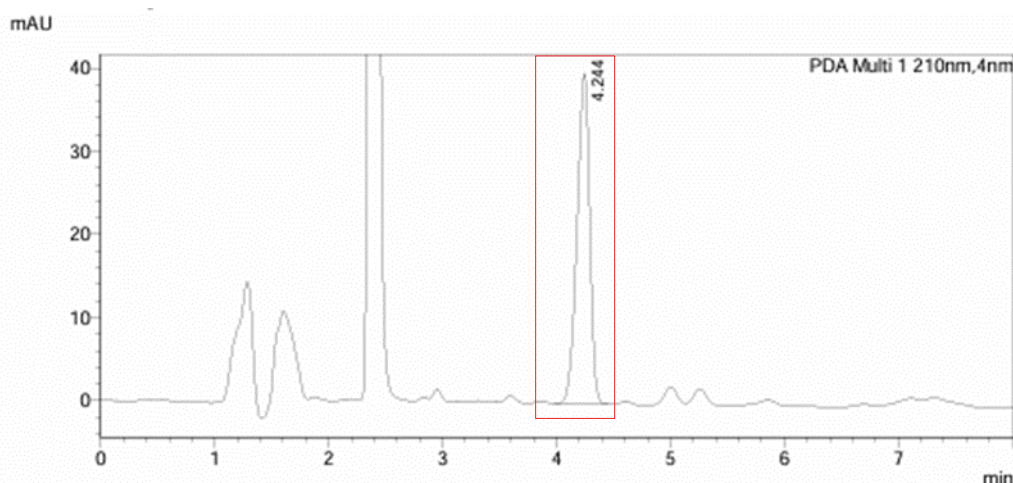


Figure 3. Chromatogram of active ingredient of version A5

Урсодеооксиhoлийн хүчлийн стандарт болон А5 хувилбарын хроматограмын зурагнаас харахад стандарт урсодеооксиhoлийн хүчлийн пик 4.241 минутад, харин А5 хувилбар дахь үйлчлэгч бодисын пик 4.244 минутад илэрсэн. Баригдах хугацааны (retention time) ойролцоо байдал нь А5 хувилбарт урсодеооксиhoлийн хүчил агуулагдаж байгааг баталж байна. Мөн пикийн хэлбэр симметрэй,

суурийн шугамаас тод ялгарсан нь шинжилгээний салалтын чадвар хангалттай, хольцын нөлөөлөл багатайг харуулж байна.

2.8 Микробиологийн цэвэршилт тодорхойлсон дүн

Урсодеооксиhoлийн хүчил агуулсан суспензийн микробиологийн цэвэршилтийг ОХУ-ын фармакопейн XIV хэвлэл (2018)-ийн ОФС

1.2.4.0002.18-д заасан хүүхдийн эмийн аргачлалын дагуу тодорхойлов. Шинжилгээний үр дүнгээр судлагдсан бүх дээжүүд микробиологийн цэвэршилтийн үзүүлэлтээр фармакопейн шаардлагад нийцэж байгааг тогтоов. (Хүснэгт. 9)

холбогдолтой⁹. Нягтын үзүүлэлт (1.11-1.15 г/см³) нь USP болон Aulton-ийн “Pharmaceutics” сурах бичигт дурдсан суспензийн хэвийн муж (1.0–1.2 г/см³)-д багтаж байгаа нь найрлагын тархалт жигд, фазын ялгарал бага байгааг илтгэнэ^{11,14}.

Table 9. Microbiological purity determination results for ursodeoxycholic acid suspensions

Test Parameter	Requirements (CFU/g)	Result	Compliance
Total Aerobic Microbial Count	5×10 ² cfu/g	<10 ¹ cfu/g	+
Total Yeast and Mold Count	5×10 ¹ cfu/g	<10 cfu/g	+
Enterobacteriaceae	Not detected	Not detected	+
Pseudomonas aeruginosa	Not detected		+
Staphylococcus aureus	Not detected		+

Note: (+) qualified, (-) not qualified

Хэлцэмж

Бид урсодеооксиhoлийн хүчил (UDCA) агуулсан суспенз эмийн хэлбэрийн технологийн судалгааг хийж гүйцэтгэв. Судалгааны үр дүнг судлаачдын үр дүнтэй харьцуулахад хэд хэдэн ач холбогдол бүхий зүйл ажиглагдав. Туршилтын загвар болох А1-А5 бүх хувилбарын гадаад байдал нь нэгэн жигд, бөөгнөрөлгүй байсан Boscolo (2023) судалгаанд дурдсан “Жигд тархалттай, бөөгнөрөлгүй байх” шаардлагатай нийцэж байна^{1,5}. Урсодеооксиhoлийн хүчил агуулсан суспензийн рН-ийг тодорхойлоход А1-А4 хувилбарууд нь (USP 2021) шаардлага (рН 4.0–5.0)-ыг хангаагүй бөгөөд рН нь 3.67-3.80 хооронд байсан. Энэ нь найрлагад нимбэгний хүчил (citric acid) ашигласантай холбоотой. Манай судалгаанд рН 3.67–4.5 хооронд хэлбэлзсэн бөгөөд А5 (USP 2021) шаардлагыг хангаж байна⁸. Сул хүчилт нэгдлүүдийн уусалт нь орчны рН-аас ихээхэн хамаардаг бөгөөд хэт хүчиллэг орчинд уусалт буурч, тунадасжилт нэмэгдэх хандлагатай байдаг^{9,10}.

Lazarus (2022) судалгаанд нярайн шарлалтын үед хэрэглэх UDCA бэлдмэлийн рН нь бага зэрэг хүчиллэг байх нь эмийн уусалт болон биошингэцэд эерэг нөлөө үзүүлдэг гэж тайлбарласан байдаг¹. Иймээс бидний судалгааны рН үзүүлэлт нь практикт хэрэглэх боломжтой гэж үзэж байна¹¹. Суспензийн нягт нь ширхэгийн тунах хурдтай шууд хамааралтай бөгөөд Стоксын хуулиар тодорхойлогддог^{12,13}. Нягтын утга ойролцоо байгаа нь системийн жигд байдлыг хадгалахад чухал ач

Зуурамтгай чанар (480.2-1583.5 mPa·s) нь (USP 2021)-д заасан (200–2000 mPa·s) мужид багтаж байгаа бөгөөд Shah нарын (2020) судалгаанд дурдсан “Дунд зэргийн зуурамтгай чанар нь суспензийн тогтвортой байдалд тохиромжтой” гэсэн дүгнэлттэй нийцэж байна. Суспензийн шинж чанар нь тунадасжилт болон дахин сэргэх чадварт чухал нөлөө үзүүлдэг бөгөөд илүү тогтвортой байдаг¹⁵. Суспензийн дүүргэлтийн хэмжээ (150 мл) нь (USP 2021) шаардлага (150 ± 5 мл)-ыг бүрэн хангасан нь үйлдвэрлэлийн технологийн нарийвчлал сайн байгааг илтгэнэ⁸. Мөн микробиологийн цэвэршилт нь ОХУ-ын фармакопейн шаардлагад нийцсэн нь бүтээгдэхүүн аюулгүй байдлын хувьд тохиромжтойг харуулж байна¹⁶.

Boscolo болон хамтрагчдын судалгаанд UDCA суспензийн найрлага дахь туслах бодисууд, ялангуяа зуурамтгай чанар үүсгэгч бодисууд нь үйлчлэгч бодисын жигд тархалт, агууламжид чухал нөлөө үзүүлдэг болохыг тогтоосон⁵. Үүний адилаар Dobrecky нарын судалгаанд суспензийн тогтвортой байдал хангалтгүй үед тунадасжилт нэмэгдэж, дээжийн агууламж буурах хандлагатай байгааг харуулсан¹³. Энэ нь А1–А4 хувилбаруудын агууламж бага гарсан үр дүнг тайлбарлав. Мөн UDCA-ийн HPLC аргын хувьд илрэх хугацаа 4–5 минутын хооронд тогтвортой илэрдэг болохыг бусад судлаачдын үр дүн нотолсон бөгөөд¹⁴ энэ нь манай судалгааны стандарт болон А5 хувилбарын пикүүдийн ойролцоо хугацаатай илэрсэн үр дүнтэй нийцэж байна. Иймээс А5 хувилбар нь найрлагын

хувьд фармакопейн шаардлага хангахуйц тогтвортой суспензийн хэлбэр болохыг баталж байна.

Дүгнэлт

Судалгаанд ашигласан урсоеоксихолийн хүчлийн түүхий эд нь фармакопейн чанарын шаардлагад нийцэж, байсан тул суспенз эмийн хэлбэрт хэрэглэхэд тохиромжтой байв. Судалгааны үр дүнд А5 хувилбар нь суспенз эмийн хэлбэрт тавигдах үндсэн чанарын үзүүлэлтүүдийг бүрэн хангаж, найрлага болон технологийн хувьд хамгийн оновчтой, тогтвортой хувилбар болохыг тогтоов.

Ном зүй

1. Lazarus G, Francie J, Roeslani RD, Saldi SRF, Oswari H. Role of ursodeoxycholic acid in neonatal indirect hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):179.
2. Sturt V, Jennis E, Smith A. Neonatal jaundice. Ashford and St Peter's Hospitals NHS Foundation Trust; 2024:1-15.
3. Mitra S, Rennie J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *Br J Hosp Med (Lond).* 2017;78(12):699-704.
4. Li YJ, Yadav U, Zhu XF, Liu JH, Liu H, Yi XQ. Treatment of jaundice in newborn: recent progress. *Int J Sci Inventions Today.* 2021;10(6):398-406.
5. Boscolo O, Flor S, Salvo L, et al. Formulation and characterization of ursodeoxycholic acid nanosuspension based on bottom-up technology and Box–Behnken design optimization. *Pharmaceutics.* 2023;15(8):2037.
6. Эрүүл мэндийн яам. Нярайн шарлалт: оношилгоо, эмчилгээ, эмнэлзүйн заавар. Улаанбаатар; 2023:1-25.
7. Эрүүл мэндийн яам. Эм, эмнэлгийн хэрэгслийн хяналт зохицуулалтын газар [Internet]. Available from: <https://licemed.mohs.mn/>
8. United States Pharmacopeial Convention. Ursodeoxycholic acid oral suspension. In: United States Pharmacopeia 43–National Formulary 38. Rockville, MD: USP; 2020:1-5.
9. Dressman JB, Reppas C. In vitro–in vivo correlations for lipophilic, poorly water-soluble drugs. *Eur J Pharm Sci.* 2000;11(Suppl 2):S73-S80.
10. Avdeef A. Absorption and Drug Development: Solubility, Permeability, and Charge State. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2012:1-350.

11. Aulton ME, Taylor K. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 4th ed. London: Elsevier; 2013:1-800.
12. Stokes GG. On the effect of the internal friction of fluids on the motion of pendulums. *Trans Camb Philos Soc.* 1851;9:8-106.
13. Rajagopalan R, Hiemenz PC. Principles of Colloid and Surface Chemistry. 3rd ed. New York, NY: Marcel Dekker; 1997:8247-8.
14. Patel VR, Agrawal Y. Nanosuspension: an approach to enhance solubility of drugs. *J Adv Pharm Technol Res.* 2011;2(2):81-87.
15. Tadros TF. Suspension Concentrates: Preparation, Stability and Industrial Applications. Berlin: Walter de Gruyter; 2017:1-400.
16. Ministry of Health of the Russian Federation. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14th ed. Vol 1. Moscow; 2018:1-500.