

РАЗРАБОТКА ИМИТАЦИОННЫХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА РАСПЫЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ «НАЗАЛЬНЫЙ ДОЗИРОВАННЫЙ СПРЕЙ» КСИЛОМЕТАЗОЛИНА ГИДРОХЛОРИДА

В.Г. Янкова, канд. фарм. наук, **С.В. Грибанова**, канд. хим. наук,
И.Л. Удянская*, канд. фарм. наук, **И.И. Краснюк (мл.)**, докт. фарм. наук, **А.Д. Рыбина**
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*E-mail: Udir@yandex.ru

На основе разработанных моделей, имитирующих орошение носовой полости, проведен сравнительный анализ назальных дозированных спреев ксилометазолина гидрохлорида различных производителей. Анализировались однородность и воспроизводимость массы дозы, а также качество распыления. Показано, что оптимальная равномерность работы дозирующего устройства, обеспечивающая наилучшие показатели воспроизводимости массы дозы и капельный тип распыления спрея, достигается у всех препаратов группы ксимелина и препарата отривин с ментолом.

Ключевые слова: ксилометазолин гидрохлорид, назальный спрей, однородность массы дозы, воспроизводимость массы дозы, качество распыления.

Ксилометазолин гидрохлорид (КГ) – действующее вещество многих лекарственных средств (ЛС), широко используемых в практике оториноларингологии под различными торговыми названиями. Фармакологическое действие КГ обусловлено сосудосуживающим эффектом за счет возбуждения α -адренорецепторов. Терапевтический эффект выражается в восстановлении носового дыхания и сохраняется продолжительное время [1]. КГ выпускается в следующих назальных лекарственных формах (ЛФ): капли, недозированный спрей, дозированный спрей. В настоящее время ЛФ «дозированные спреи с помпой»

благодаря клинической эффективности, удобству применения и экономичности пользуются большой популярностью, как у врачей, так и у пациентов. Клиническими исследованиями были доказаны преимущества дозированного спрея с помпой КГ перед другими ЛФ [2]. Очевидно, что при лечении локальных заболеваний дыхательных путей подтвержденная клиническая эффективность ЛФ «назальный дозированный спрей» КГ по сравнению с другими ЛФ одного и того же действующего вещества обусловлена способом доставки лекарственного вещества к месту назначения [3].

Согласно Общей фармакопейной статье (ОФС) «Аэрозоли и спреи», предложенной взамен статьи ГФ XI «Аэрозоли» [4], дозированные спреи – это аэрозоли, высвобождение содержимого которых из флакона происходит за счет давления атмосферного воздуха, создаваемого с помощью дозирующего механического распылителя насосного типа [5]. Все известные на фармацевтическом рынке препараты КГ ЛФ «дозированный назальный спрей» представляют собой водный раствор КГ и других веществ, в том числе вспомогательных, и их распыление осуществляется по типу аэрозоля в виде мелкодисперсных капель. Клиническая эффективность одной и той же ЛФ одного и того же лекарственного вещества в одинаковой концентрации напрямую зависит от качества распыления. Контроль качества спреев для водных растворов препаратов включает оценку по показателям: однородность массы дозы, количество доз в упаковке [5]. Однако по данным показателям невозможно объективно оценить качество распыления.

Одним из важных факторов, определяющих эффективность назального спрея, является размер капель образующегося аэрозоля. Большинство назальных распылителей образуют капли размером от 20

до 120 мкм, что обеспечивает доставку лекарственных веществ в адекватных количествах и их осаждение именно в носовой полости. Слишком маленькие капли (до 10 мкм) могут пролетать через носовые каналы и попадать в легкие, что способствует осаждению в них веществ, не предназначенных для усвоения легочной тканью. Другой важный фактор силы и быстроты наступления терапевтического эффекта препарата – геометрия факела спрея: от нее зависит число охваченных действующим веществом адренорецепторов [6]. Поэтому необходимо было разработать такие модели, которые позволяли бы оценить степень дисперсности образующегося аэрозоля и степень орошаемости носовой полости.

Цель настоящего исследования – разработка имитационных моделей для оценки качества распыления препаратов КГ ЛФ «назальный дозированный спрей» разных производителей.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили 22 препарата КГ «дозированный назальный спрей». Из них 13 препаратов – с концентрацией 1 мг/мл (0,1%) и 9 препаратов – с концентрацией 0,5 мг/мл (0,05%). Тест «Однородность массы дозы» проводили в соответствии с ОФС [5].

В качестве рабочей модели, имитирующей орошение носовой полости, использовали картинку распыления, полученную при однократном спуске каждого из препаратов на равноудаленной поверхности (подложке), обработанной селективными по отношению к КГ химическими реагентами. Были апробированы: реактив Драгендорфа, раствор калия перманганата, раствор серебра нитрата в смеси с красителем, раствор роданина БЖ [7]. Положение флакона с препаратом и положение подложки на расстоянии 20 см от него фиксировалось в штативе. Спуск спрея проводился ручным нажатием после фальстартового спуска в сторону. Профиль силы и скорости потока при ручном тестировании зависит от оператора и рекомендуется использовать автоматическую приставку спуска [6]. Однако в ходе данной работы решено было производить ручной спуск дозы, аналогично тому, как это производит пациент. В качестве подложек использовали бумажные фильтры диаметром 12,5 см, пластины ТСХ силикагель 60 без флуоресценции 20×20 см и пластины ТСХ силикагель 60 F 254 20×20 см. Обнаружение зон на пластинах ТСХ (после орошения) выполняли путем выдерживания пластинок в йодной камере в течение 10 мин или под УФ-излучением. Наиболее ярко выраженные зоны наблюдались на бумажных фильтрах, обработанных реактивом Драгендорфа, и пластинах ТСХ без флуоресценции после обработки в йодной камере. Это позволило использовать именно эти подложки как оптимальные варианты в дальнейшей работе. Капли спрея образовывали на фильтровальной бумаге

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПО ВЕЛИЧИНЕ ДИСПЕРСИИ МАССЫ ДОЗЫ

Группа	Дисперсия массы дозы	Препараты	
		концентрация КГ 1 мг/мл	концентрация КГ 0,5 мг/мл
1	10^{-7}	Ксимелин эко с ментолом Ксимелин экстра Ксимелин Ксимелин эко Тизин ксило био Отривин ментол	Ксимелин эко Ксимелин
2	10^{-6}	Отривин Риностоп	Риностоп СНУП Назик Риномарис
3	10^{-5}	Риномарис Ринонорм Тизин ксило	Отривин Тизин ксило био
4	10^{-4}	СНУП Назик	Ринонорм

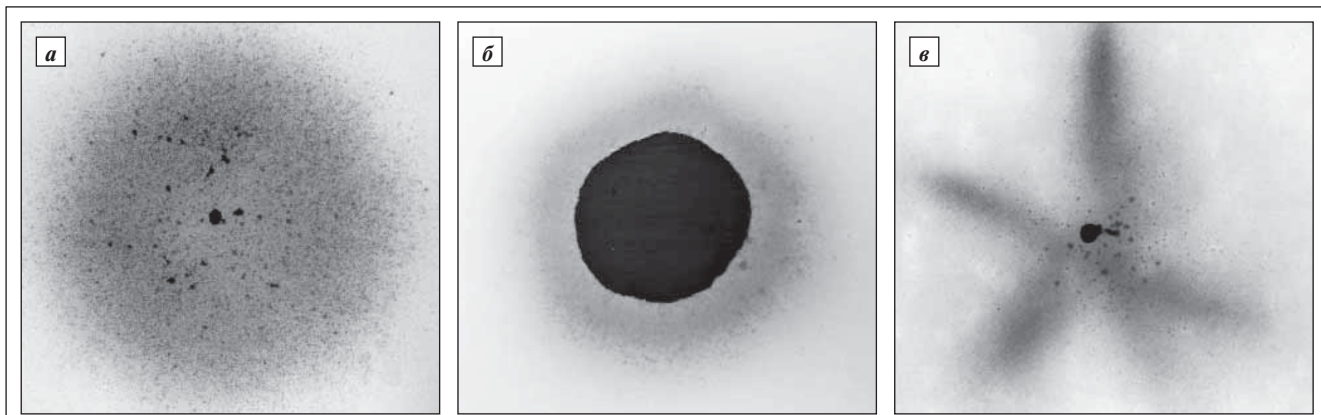


Рис. 1. Распыление препаратов, содержащих КГ, на пластинах ТСХ:
а – ксимелин 0,05%; б – ринонорм 0,1%; в – риностоп 0,1%

ярко-оранжевые зоны на общем желтом фоне, на пластинах ТСХ – серо-синие зоны на белом фоне.

Одна доза для препарата, снабженного насосом 140 мкл, составляла примерно 0,14 г (для большинства препаратов с концентрацией КГ 1 мг/мл), для препарата с насосом 70 мкл – 0,07 г (для большинства препаратов с концентрацией КГ 0,5 мг/мл). Рассчитывали среднюю массу и отклонения индивидуальных значений от средней массы в граммах и процентах. Было показано, что все испытанные препараты соответствуют стандарту ОФС по показателю «Однородность массы дозы». Однако по воспроизводимости массы дозы (ВМД) наблюдалось значительное различие. ВМД оценивали дисперсией, рассчитанной для массы 6 параллельных доз. ВМД сравнивали по критерию Фишера. Испытуемые препараты были разделены на 4 группы в соответствии с порядком величины дисперсии (см. таблицу).

Согласно сравнению дисперсий, препараты в группах 1 и 2 имеют меньшие значения дисперсии массы дозы, что соответствует лучшей ВМД и в конечном итоге характеризует большую равномерность работы дозирующего устройства, чем в препаратах групп 3 и 4. Визуально было отмечено значительное различие в характере картинки, полученной при распылении разных препаратов (рис. 1). Четко просматриваются 3 типа распыления, обозначенные нами как «капельный», «струйный» и «неравномерный». Орошаемый ореол в случае капельного типа представлял собой мелкодисперсную зону в виде круга большого диаметра с равномерным распределением однородных по размерам капель аэрозоля (см. рис. 1, а). Капельный тип распыления наблюдался для всех препаратов группы ксимелина и отривина с ментолом. У 2 препаратов – тизин ксило био

и риностоп – окрашенный отпечаток имел форму неправильной «звезды» (см. рис. 1, в) с неравномерными по диаметру круга мелкодисперсными зонами в виде лучей и выраженной каплей от струи в центре. Для остальных препаратов был выявлен струйный тип распыления в виде круга малого диаметра с центральным сплошным пятном и небольшим кольцом мелкодисперсной зоны на периферии (см. рис. 1, б).

Для характеристики геометрии факела спрея использовали величину площади орошаемой поверхности, так как очевидна пропорциональная зависимость между шириной конуса факела спрея и площадью орошаемой поверхности. Площадь орошаемой спреем поверхности оценивали путем расчета площади круга окрашенного отпечатка на фильтровальной бумаге с реактивом Драгендорфа. В случае неравномерного типа распыления расчет площади орошаемой поверхности проводили планиметрически. Соотношения площадей, пересчитанные в процентах от максимального значения площади, принятого за 100%, для групп с концентрацией 1 мг/мл (относительно препаратов отривин ментол и ксимелин эко ментол) и 0,5 мг/мл (относительно препарата ксимелин эко) приведены на рис. 2 и 3 соответственно.

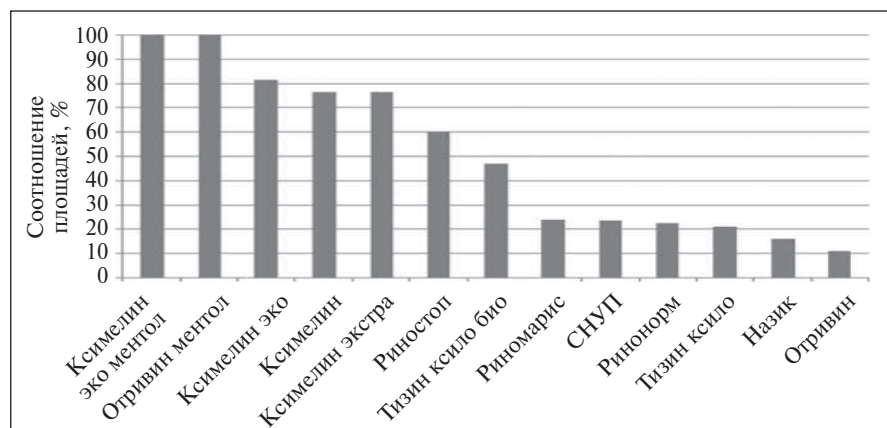


Рис. 2. Сравнение площадей орошаемой поверхности препаратов с 0,1% КГ

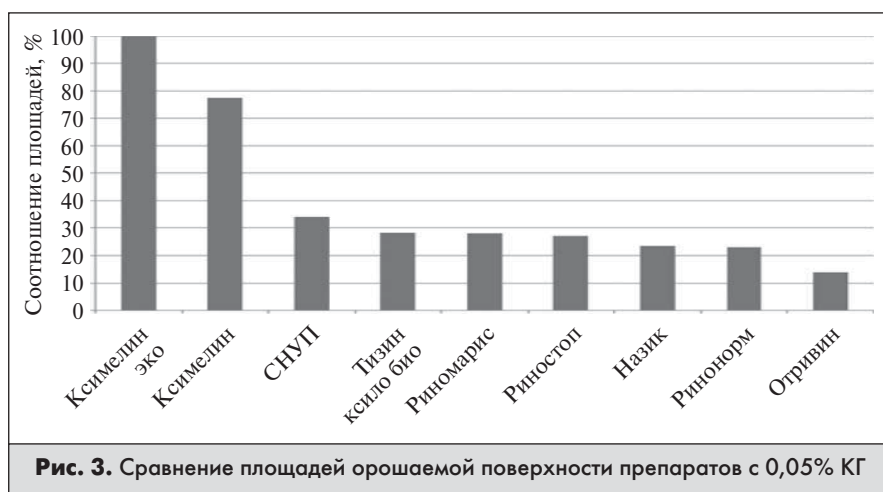


Рис. 3. Сравнение площадей орошаемой поверхности препаратов с 0,05% КГ

Как показал анализ полученных данных, наибольшую площадь орошаемой поверхности (~80–100%) создают все препараты группы ксимелина и отривин с ментолом с характерным капельным типом распыления. Среднюю часть диаграммы (~50–60%) занимают препараты риностоп и тизин ксило био с отпечатками в виде звезды. Наименьшая площадь орошаемой поверхности (до 30%) характерна для препаратов струйного типа распыления.

Выводы

1. Разработаны рабочие модели, имитирующие и визуализирующие орошение носовой полости назальным дозированным спреем.
2. Сравнительный анализ 22 препаратов ксилометазолина гидрохлорида лекарственной формы «дозиро-

ванный спрей» по воспроизводимости массы дозы и по качеству распыления показал, что оптимальные характеристики работы дозирующего устройства, обеспечивающие максимальное по охвату, равномерное по направлению и однородное по размеру диспергированных частиц орошение, достигаются у всех препаратов группы ксимелина и препарата отривин с ментолом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дронов И.А., Малахов А.Б. Возможности повышения эффективности и безопасности применения назальных деконгестантов у детей. Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология, 2014; 3 (39): 4–8.
2. Пальчук В.Т., Полякова Т.С., Лучихин Л.А. Новая лекарственная форма ксилометазолина гидрохлорида. Больница, 2002; 10–11:15.
3. Губин М.М., Азметова Г.В. Сравнительный анализ лекарственных форм: спрей и аэрозоль. Конструктивные и технологические особенности, преимущества и недостатки. Электронные ресурсы: <http://pharmspray.vipsmed.ru/publicacii/sravnitelnyj>.
4. Самылина И.А., Рудакова И.П. Методология исследований по разработке проектов общих фармакопейных статей для государственной фармакопеи России. Фармация, 2012; 5: 3–5.
5. Общая фармакопейная статья. «Аэрозоли и спреи». Электронные ресурсы: static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/022/517.
6. Новые разработки для анализа размеров частиц фармацевтических спреев и аэрозолей. Материалы компании «Malvern Instruments». Фармацевтическая отрасль, 2013; 2(37): 72–75.
7. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. Часть 2. Специальная фармацевтическая химия. М.: МЕДпресс-информ, 2007; 121–122.

Поступила 22 мая 2014 г.

ELABORATION OF SIMULATION MODELS FOR ASSESSING THE QUALITY OF SPRAYING OF THE XYLOMETAZOLINE HYDROCHLORIDE FORMULATION «METERED-DOSE NASAL SPRAY» V.G. Yankova, PhD; S.V. Gribanova, PhD; I.L. Udyanskaya, PhD; I.I. Krasnyuk, Jr., PhD; A.D. Rybina I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

SUMMARY

The clinical efficacy of the same dosage form of the same drug substance at an equal concentration depends on the quality of spraying. Working models simulating and visualizing nasal cavity irrigation with a metered-dose nasal spray were elaborated. Twenty-two preparations of the xylometazoline hydrochloride formulations «metered-dose nasal spray» made by different manufacturers were comparatively analyzed from their uniformity and reproducibility of dose mass and the quality of spraying. The optimal uniformity of the operation of a dosing device, which ensures the best reproducibility of dose mass and the drop-by-drop type of spraying, has been shown to be achieved in all preparations of a group of xymelin and in otrivine methol nasal spray.

Key words: xylometazoline hydrochloride; nasal spray; uniformity of dose mass; reproducibility of dose mass, quality of spraying.

REFERENCES

1. Dronov I. A., Malakhov A.B. Opportunities to improve the efficiency and safety of the Nasal Decongestants in children. Effective drug therapy. Pulmonary medicine and Otolaryngology, 2014; 3 (39): 4–8 (in Russian).
2. Palchuk V.T., Polyakova T.S., Luchihin L.A. New dosage form ksilometazolina hydrochloride. Bolnitsa, 2002; 10–11:15 (in Russian).
3. Gubin M.M., Azmetova G.V. Comparative analysis of pharmaceutical dosage forms: spray and spray. Design and technological features, advantages and disadvantages. Electronic resources: <http://pharmspray.vipsmed.ru/publicacii/sravnitelnyj>.
4. Samylyina I. A., Rudakova I.P. Research methodology for the elaboration of the draft common Official articles for the State pharmacopoeia of Russia. Farmatsija, 2012; 5: 3–5 (in Russian).
5. Overall Pharmacopoeial article. «Aerosols and sprays.» Electronic resources: static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/022/517.
6. New development for particle size analysis of pharmaceutical sprays and aerosols. The company's materials «Malvern Instruments». Farmatsevticheskaya otasl, 2013; 2(37): 72–75 (in Russian).
7. Belikov V.G. Pharmaceutical chemistry. Part 2. Special pharmaceutical chemistry. Moscow: MEDpress-inform, 2007; 121–122 (in Russian).