

ИЗУЧЕНИЕ ДИСПЕРСНОГО СОСТАВА КАПЕЛЬ ДОЗИРОВАННОГО НАЗАЛЬНОГО СПРЕЯ КСИЛОМЕТАЗОЛИНА ГИДРОХЛОРИДА МЕТОДОМ ТЕНЕВОЙ ФОТОГРАФИИ

В.Г. Янкова¹, канд. фарм. наук, **С.В. Грибанова**¹, канд. хим. наук,
И.Л. Удянская^{1*}, канд. фарм. наук, **И.И. Краснюк (мл.)**¹, докт. фарм. наук,
Ю.А. Ложкин^{2,3}, **О.А. Гобызов**^{2,3}

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

²Новосибирский государственный университет; 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2

³Институт теплофизики им. С.С. Кутателадзе СО РАН;
630090, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 1

*E-mail: Udir@yandex.ru

Представлены результаты изучения размера частиц дозированных спреев 23 препаратов ксилометазолина гидрохлорида разных торговых марок методом теневой фотографии с импульсным источником света. По дисперсному составу все препараты дифференцированы на мелко- и среднедисперсные. Получены распределения капель в спреях изученных препаратов по размерам частиц, причем установлен диапазон распределения – от 5 до 150 мкм. Показано, что основная фракция всех препаратов – капли размером от 15 до 30 мкм.

Ключевые слова: назальные дозированные спреи, ксилометазолин гидрохлорид, размер частиц, распределение частиц по размерам, метод теневой фотографии.

Назальные дозированные спреи как лекарственная форма играют важную роль в эффективной и адресной доставке различных терапевтических веществ к месту назначения. Типичная лекарственная форма дозированного назального спрея – это флакон, оснащенный дозирующим насосным клапаном, содержит суспендированное или растворенное в водной фазе лекарственное вещество. Одним из ключевых факторов, определяющих эффективность назального способа доставки лекарств, является размер капель аэрозоля, образующегося при распылении лекарственного препарата [1]. Оптимальный диаметр капель находится в пределах от 20 до 120 мкм. Именно такой размер капель обеспечивает возможность их осаждения в носовой полости. Капли размером менее 10 мкм могут пролетать через носовые ходы и осесть в нижних дыхательных путях, в том числе и в легких. Попадание лекарственных веществ, не предусмотренных усвоением легоч-

ной тканью, недопустимо [2]. Поэтому необходимо было изучить дисперсный состав капель назальных спреев как одной из характеристик качества распыления данной лекарственной формы.

Дозированный назальный спрей ксилометазолина гидрохлорида (КГ) представлен на фармацевтическом рынке под разными торговыми названиями. 22 препарата, представляющие эту лекарственную форму, в том числе 13 препаратов с концентрацией КГ 0,1% для взрослых и 9 препаратов с концентрацией КГ 0,05% для детей, явились объектами ранее проведенного авторами исследования [3]. Для оценки качества распыления были разработаны имитационные модели, с помощью которых выявлены различия в характере распыления и степени дисперсности спрея в препаратах разных производителей. Однако указанные модели не позволяли рассчитать количественные характеристики распыления.

Цель настоящей работы – изучение размеров капель дозированных спреев КГ 23 препаратов для оценки количественных характеристик, влияющих на качество их распыления.

Согласно ОФС 42-0083-08, для контроля качества лекарственных средств по показателю размер частиц и их распределение предназначен метод лазерной дифракции света [4]. Объектами измерения являются частицы сферической формы и с известным показателем преломления. Современное измерительное оборудование в сочетании со специализированным программным обеспечением позволяют использовать этот метод для высокоскоростных измерений спреев и аэрозолей с высокой концентраци-

ей частиц в режиме реального времени и в широком диапазоне размеров частиц от 0,1 до 300 мкм [5]. Метод широко распространен в клинических исследованиях по применению дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ). Как показал опыт применения метода лазерной дифракции с адаптером для ингалятора при сравнении эффективности различных ДАИ с противоастматическими глюкокортикостероидами, главным фактором, влияющим на распределение и количество лекарственного вещества в дыхательных путях, является доставленная доза и размер распыляемых частиц [6,7].

Из отечественных разработок для реализации цели настоящего исследования наиболее подходила измерительная система «ПОЛИС» в различных конфигурациях, разработанная в Институте теплофизики им. С.С. Кутателадзе СО РАН [8]. Для ана-

лиза размеров частиц от 10 до 300 мкм (а именно в этом диапазоне находятся размеры капель назальных спреев) подходят сочетания системы «ПОЛИС» с интерферометрическим методом (ИПИ), основанном на анализе картины рассеяния, и метод теневой фотографии, основанный на непосредственном наблюдении. Главные преимущества данного оборудования: возможность измерения размера отдельных частиц и их пространственного распределения, получение картины их движения. Однако для наших объектов существовали ограничения ИПИ-метода: невозможность работы в области высокой концентрации капель, а также свойственное всем основанным на рассеянии методам (включая метод лазерной дифракции) требование сферической формы капель. Как показывает практика, вблизи распылительного устройства капли размером в несколько десятков микрометров имеют несферическую форму, и результат измерения может быть непредсказуемым. Также крупные капли и жидкие связки, присутствующие на некоторых фазах распыла, могут привести к повреждению регистрирующей аппаратуры из-за большого количества рассеиваемого ими света. Ранее исследования по определению размера частиц для назальных дозированных спреев с КГ не проводились.

Экспериментальная часть

Возможность применения метода теневой фотографии с импульсным источником света для наших объектов проверялась путем тестовых испытаний на образце препарата «Ксимелин». Импульсный лазер с длительностью импульса менее 10 нс, частотой 2 Гц освещал экран, расположенный перпендикулярно оптической оси камеры. Флакон с препаратом располагался между камерой и экраном. Таким образом камера фиксировала тени от капель и распадающейся пленки жидкости на фоне ярко освещенного экрана. На полученном увеличенном изображении (рис.1) отчетливо видны капли спрея, что позволяет оценить их размеры с помощью шкалы с делениями. Их размер варьировался от 10 до 150 мкм, причем они не были строго сферической формы. Поэтому применять методы, основанные на изучении рассеяния (интерферометрический и дифрактометрический), было нецелесообразно из-за непредсказуемой погрешности вследствие несферической формы частиц.

Преимущество метода теневой фотографии заключается в простоте реализации и возможности измерения капель несферической формы, характерной для капель примерно от 40 мкм и больше. Таким образом, для решения поставленной задачи наиболее оптимальным является метод теневой фотографии с быстродействующим импульсным источником света и цифровой обработкой изображений. Схема теневого метода приведена на рис. 2. Исследуемый объект (4) фотографируется на цифровую камеру (1) с объ-

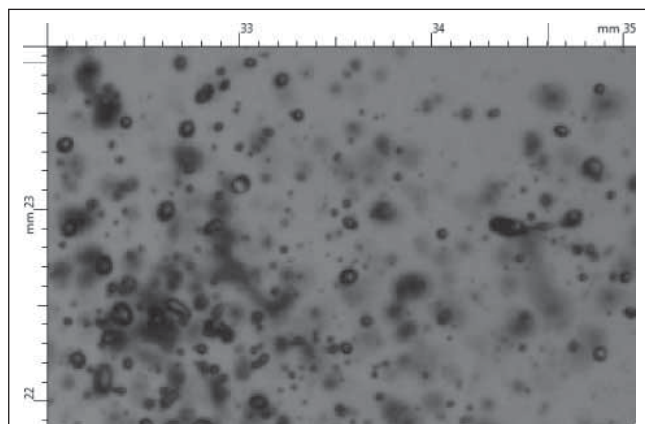


Рис. 1. Увеличенное изображение капель спрея «Ксимелин 0,1%»

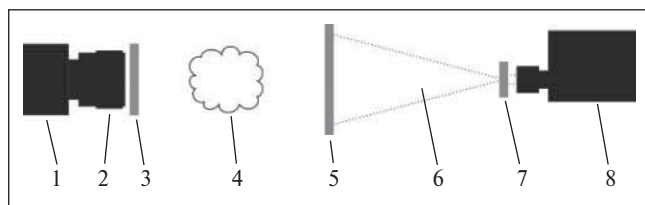


Рис. 2. Схема метода теневой фотографии

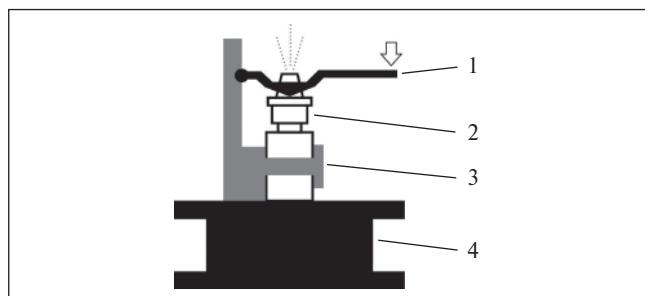


Рис. 3. Установка для проведения испытаний дозированных назальных спреев ксимелина

ективом (2) и светофильтром (3). Фотографирование производится на фоне светящегося экрана (5), который освещается с тыльной стороны источником света (8) со светорассеивателем (7), формирующим луч рассеянного света (6).

При проведении измерений флаконы-распылители поочередно устанавливались в фиксированное положение на платформу (рис. 3). Платформа (4) имела регулировку по высоте и зажим (3), что позволяло устанавливать различающиеся по высоте флаконы (2) в область наблюдения камеры без перенастройки измерительной системы. Нажатие на распылитель флакона выполнялось при помощи смонтированного на той же платформе рычага (1), что обеспечивало близкие условия испытаний для всех препаратов. Для каждого препарата перед выполнением измерений выполнялось по 3 впрыска с целью заполнения каналов распылителя и обеспечения его стабильной работы. После этого осевшие на распылитель крупные капли удалялись бумажной салфеткой. Для каждого препарата выполнялось по 4 запуска. В ходе экспериментов использовалась измерительная система «ПОЛИС» с программным обеспечением «ActualFlow».

Схема теневой фотографии реализовывалась следующим образом. Использовалась камера Imrex Bobcat B2020 (см. рис. 2, позиция 2) с дальнедействующим микроскопом Infinity K2 (2) и оранжевым светофильтром ОС-13 (3). Подсветка выполнялась с помощью специально изготовленного флуоресцирующего экрана (5), флуоресценция которого возбуждалась излучением импульсного Nd:YAG лазера QuantelTwins BSL 130 (8), для чего луч лазера преобразовывался в конус с требуемым углом раскрытия при помощи оптического диффузора (7). Применение лазерной подсветки позволило обеспечить сверхкороткое время экспозиции, избежать «размазывания» образов капель на изображении. Флуоресцентный экран избавил от неоднородной спекловой картины, возникающей при использовании непосредственно когерентного лазерного излучения для подсветки. Частота съемки составила 30 Гц, время экспозиции – около 10 нс, разрешение изображения – 2,5 мкм/пиксель. Для обработки изображений использовались процедуры из программного обеспечения «ActualFlow» [9].

Теневой метод имеет такое ограничение, как невозможность отсева капель, лежащих за пределами диапазона метода. В данном случае, исходя из разрешения изображения, минимальный измеряемый размер составляет 12 мкм, и каплям меньшего диаметра (от 5 до 12 мкм) соот-

ветствует минимально измеряемый размер. Данный недостаток компенсируется возможностью измерения несферических капель, т.е. остается возможность проведения количественного сравнительного анализа качества распыления для различных препаратов по таким параметрам, как средний объем капли, соотношение капель различного размера в факеле распыла и др. Размеры капель (d_3) рассчитывали по формуле:

$$d_3 = \sqrt[3]{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n d_i^3}$$

Образцы характеризовались средним массовым размером капель d_3 . Все испытанные препараты были распределены в соответствии с этим параметром на 2 группы (см. таблицу).

Препараты, представленные в 1-й группе, были охарактеризованы как мелкодисперсные (рис. 4, а), препараты 2-й группы – как среднедисперсные (рис. 4, б). Очевидно, что по параметру «среднемассовый размер» препараты 1-й группы с преобладанием мелкой фракции не совсем соответствуют требованиям, предъявляемым к назальным спреям по оптимальному размеру частиц от 20 до 120 мкм. В таблицу не вошел препарат «Риномарис 0,1% , 0,05%», у которого среднемассовый размер превышал таковой в среднедисперсной группе и составлял 32 мкм. Кроме того, ранее качественно было установлено [3], что препараты «Риностоп» и «Тизин Ксило Био» действительно имеют мелкодисперсное по составу, но неравномер-

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ КСИЛОМЕТАЗИНА ПО СРЕДНЕМАССОВОМУ РАЗМЕРУ КАПЕЛЬ (d_3)

Препараты ксилометазина	
1-я группа ($d_3 = 15-22$ мкм)	2-я группа ($d_3 = 25-30$ мкм)
Риностоп 0,05%, 0,1%	Ксимелин 0,05%, 0,1%
Тизин Ксило 0,05%, 0,1%	Ксимелин Эко 0,05%, 0,1%
Тизин Ксило Био 0,1%	Ксимелин Эко Ментол 0,1%
Ринонорм 0,05%, 0,1%	Ксимелин Экстра 0,1%
Назик 0,05%	Отривин Ментол 0,1%
	Тизин Ксило Био 0,05%
	Назик 0,1%
	СНУП 0,05%, 0,1%

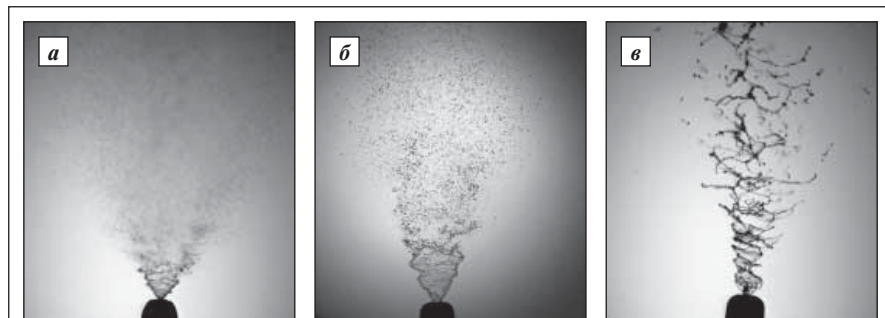


Рис. 4. Изображения факелов спреев, полученные методом теневой фотографии. а – Риностоп 0,1%; б – Ксимелин 0,1%; в – Отривин 0,05%

ное по площади орошаемой поверхности, распыление в форме звезды. Препараты «Отривин 0,1% , 0,05%» также были исследованы этим методом, но данных в таблице нет, так как измерить размеры частиц в факеле их спрея оказалось невозможно. Эти препараты формируют на выходе из флакона пленку, которая, в отличие от остальных образцов, распадается на крупные жидкие связки (лигаменты) и не диспергируется в виде аэрозоля (см. рис. 4, в).

Для каждого препарата было получено распределение капель в факеле спрея по следующим размерам: мелкая фракция (менее 10 мкм), основная фракция (от 15 до 30 мкм), крупная фракция (более 100 мкм). Рассчитывались 2 параметра распределения частиц по размерам – соотношение счетного числа частиц соответствующей фракции к общему числу частиц (в %) и соотношение суммарного объема частиц соответствующей фракции к общему объему частиц (в %). Анализ результатов выявил определенные тенденции для всех препаратов: основная фракция составляет от 50 до 75% по объему распыляемой жидкости и от 70 до 80% – в счетной концентрации частиц; крупная фракция составляет минимальную долю от всех частиц как в объемном выражении (менее 0,5%), так и в счетной концентрации (до 2,5%); мелкая фракция составляет в среднем 13–18% в счетной концентрации частиц и 7–10% – по объему.

Несмотря на выявленное сходство в распределении частиц по размерам, некоторые препараты имеют свои особенности. Так, доля основной фракции 15–30 мкм в спреях «Риномарис 0,1% и 0,05%» и «СНУП 0,1% и 0,05%» составила 55–60%, а во всех остальных препаратах – 66–75%. Возможно, это обусловлено более высоким значением среднemasсового размера их частиц, лежащего на верхней границе указанного интервала основной фракции. У препаратов «Риностоп 0,1%, 0,05%», «Тизин Ксило 0,1%, 0,05%» и «Тизин Ксило Био 0,1%» содержание капель мелкой фракции оказалось в 1,5–2 раза выше, чем у остальных. У мелкодисперсных препаратов «Тизин Ксило 0,05%» и «Риностоп 0,05%» было выявлено повышенное объемное соотношение мелкой фракции к основной фракции, составившее 0,22–0,27, на фоне значения этого параметра в пределах 0,10–0,16 у всех остальных препаратов. Доля капель крупной фракции у препарата «Риномарис 0,05%» была в 2 раза больше, чем у других.

Таким образом, в ходе исследования была проведена дифференциация изученных препаратов на мелкодисперсные (16–22 мкм) и среднedisперсные (25–30 мкм). Препараты с мелкодисперсным составом капель не в полной мере соответствуют требованиям, предъявляемым к назальным спреям по оптимальному размеру частиц. Более предпочтительный дисперсный состав имеют среднedisперсные препараты: все препараты линейки «Ксимелин», «Отривин

Ментол», «Тизин Ксило Био 0,05%», «Назик 0,1%». Препарат «Отривин» на выходе из флакона не диспергируется в виде отдельных капель, поэтому его дисперсный состав не определяется.

Выводы

1. Определены среднemasсовые размеры капель дозированных спреев 21 препарата ксилометазолина. По этому параметру препараты разделены на 2 группы: мелкодисперсные (16–22 мкм) и среднedisперсные (25–30 мкм). Более предпочтительный дисперсный состав имеют среднedisперсные препараты: все препараты линейки Ксимелин, Отривин Ментол, Тизин Ксило Био 0,05% , Назик 0,1%. Отривин на выходе из флакона не диспергируется в виде отдельных капель, поэтому его дисперсный состав не определяется.

2. Получены распределения частиц спреев 21 препарата КГ по размерам. Все препараты содержат в качестве основной фракции (от 50 до 75% по объему распыляемой жидкости) капли размером 15–30 мкм. Мелкие капли размером менее 10 мкм, нежелательные в назальных спреях, присутствуют (до 27%) в мелкодисперсных препаратах 1-й группы, фракция крупных капель (более 100 мкм), терапевтически малоэффективная, составляет незначительную по объему долю – от 0 до 2,5% во всех препаратах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губин М.М., Азметова Г.В. Новая лекарственная форма – спрей. Отличия от аэрозолей, особенности технологии производства. Электронные ресурсы: [http:// pharmspray/vipsmed.ru/publikacii/](http://pharmspray/vipsmed.ru/publikacii/)
2. Новые разработки для анализа размеров частиц фармацевтических спреев и аэрозолей. Материалы компании «Malvern Instruments». Фармацевтическая отрасль, 2013; 2(37): 72–75.
3. Янкова В.Г., Грибанова С.В., Удянская И.Л., Краснюк И.И., Рыбина А.Д. Разработка имитационных моделей для оценки качества распыления лекарственной формы «назальный дозированный спрей» ксилометазолина гидрохлорида. Фармация, 2015; 3:29–32.
4. Государственная Фармакопея РФ, XII издания, часть 2. М.: 2010; 132–137.
5. Paul Kippax. Complementary techniques for nasal spray analysis. Equipment, jan/feb 2009:14-16.
6. Njalling W. de Vries, Bart L. Rottier, Doetie Gjaltem, Paul Hagedoorn, Henderik W. Frijtink, Anne H. de Boer. Comparative in vitro evaluation of four corticosteroid metered dose inhalers: Consistency of delivered dose and particle size distribution. Respiratory Medicine, 2009; 103:1167–1173.
7. Курбачева О.М., Павлова К.С., Козулина И.Е. Современный подход к выбору терапии бронхиальной астмы: от понимания клинических фенотипов к практическим аспектам. Болезни дыхательных путей. РМЖ, 2013; 26:1–7.
8. Ахметбеков Е.К., Бильский А.В., Ложкин Ю.А., Маркович Д.М., Тюрюшкин А.Н. Система управления экспериментом и обработки данных, полученных методами цифровой трассерной визуализации (ActualFlow). Вычислительные методы и программирование. 2006; 7: 79–85.
9. Маркович Д.М., Первунин К.С. Исследование структуры газонасыщенной струи методом лазерно-индуцированной флуоресценции. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Физика. 2007; 2 (3): 16–20.

Поступила 19 ноября 2014 г.

INVESTIGATION OF THE DISPERSE COMPOSITION OF XYLOMETAZOLINE HYDROCHLORIDE NASAL SPRAY DROPLETS BY SHADOW PHOTOGRAPHY

V.G. Yankova¹, PhD; S.V. Gribanova¹, PhD; I.L. Udyanskaya¹, PhD; I.I. Krasnyuk, Jr.¹, PhD; Yu.A. Lozhkin^{2,3}, O.A. Gobyzov^{2,3}

¹*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991*

²*Novosibirsk State University; 2, Pirogov St., Novosibirsk 630090*

³*S.S. Kutateladze Institute of Thermal Physics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences; 1, Academician Lavrentyev Prospect, Novosibirsk 630090*

SUMMARY

The paper gives the results of examination of the particle size of 23 metered-dose xylometazoline hydrochloride nasal sprays of different trade names by blinker shadow photography. According to the disperse composition, all the sprays were differentiated into low- and moderate-disperse ones. Spray droplets in the test drugs were distributed by particle sizes; their distribution range was found to be from 5 to 150 μm . 15-to-30- μm droplets were shown to be a major fraction in all sprays.

Key words: metered-dose nasal sprays, xylometazoline hydrochloride, particle size, particle size distribution, shadow photography.

REFERENCES

1. Gubin M.M., Azmetova G.V. New dosage form – spray. Differences from aerosols, fetures of the production technology. Electronic resources: [http:// pharmspray/vipsmed.ru/publikacii/](http://pharmspray/vipsmed.ru/publikacii/) (in Russian).
2. New development for particle size analysis of pharmaceutical sprays and aerosols. The company s materials «Malvern Instruments». Farmatsevticheskaya otrasl, 2013; 2(37): 72-75 (in Russian).
3. Yankova V.G., Gribanova S.V., Udyanskaya I.L., Krasnyuk I.I., Jr, Rybina A.D. Elaboration of simulation models for assessing the quality of spraying of the xylometazoline hydrochloride formulation «metered-dose nasal spray». Farmaciya, 2015; 3:29-32 (in Russian).
4. XII State pharmacopoeia of Russia. Part 2. M. :2010; 132–137 (in Russian).
5. Paul Kippax. Complementary techniques for nasal spray analysis. Equipment, jan/feb 2009:14–16.
6. Njalling W. de Vries, Bart L. Rottier, Doetie Gjaltem, Paul Hagedoorn, Henderik W. Frijtink, Anne H. de Boer. Comparative in vitro evaluation of four corticosteroid metered dose inhalers: Consistency of delivered dose and particle size distribution. Respiratory Medicine, 2009; 103:1167–1173.
7. Kurbacheva O.M., Pavlova K.S, Kazulina I.E. The modern approach to the choice of treatment of bronchial asthma: from understanding the clinical phenotypes tp the practical aspects. Diseases of the respiratory tract. Russian Medical Journal, 2013;26:1–7 (in Russian).
8. Ahmetbekov E.K., BelskyA.V., Lozhkin Y.A., Markovich D.M., Tyuryushkin A.N. Management system for experiment and processing of data obtained by digital flow visualization (ActualFlow). Numerical Methods and Programming, 2006; 7: 79–85 (in Russian).
9. Markovich D.M., Pervunin K.S. Investigation of the structure of the gas-saturated jet by laser-induced fluorescence. Vestnik of the Novosibirsk State University. Series: Physics. 2007; 2 (3): 16–20 (in Russian).