

ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАСПЫЛА ДОЗИРОВАННОГО НАЗАЛЬНОГО СПРЕЯ КСИЛОМЕТАЗОЛИНА ГИДРОХЛОРИДА МЕТОДОМ СКОРОСТНОЙ 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

Проведено изучение динамики распыления лекарственной формы «дозированный назальный спрей» ксилометазолина гидрохлорида (КГ) препаратов различных торговых марок. Определены количественные характеристики процесса распыления: фазы распыла и их длительности, угол распыла, заполненность факела спрея каплями препарата. Проведен сравнительный анализ динамических характеристик 23 препаратов КГ. Выявлены препараты с оптимальным динамическим режимом распыления, обеспечивающим наиболее эффективную доставку лекарственного вещества в носовую полость.

Ключевые слова: ксилометазолин гидрохлорид, дозированный назальный спрей, динамика распыления, метод теневой фотографии.

Доставка лекарственных средств (ЛС) через слизистую оболочку носовой полости представляет особый интерес, поскольку сочетает в себе большую площадь поверхности с высокой плотностью кровеносных сосудов, способствующих эффективному всасыванию действующих веществ в кровеносное русло. Широкий охват орошаемой поверхности носовой полости, обеспечиваемый лекарственной формой «дозированные назальные спреи» (ДНС), определяет быстрый терапевтический эффект препарата, а высокая степень диспергирования повышает фармакологическую активность лекарственного вещества [1]. В связи с этим спектр медицинского применения DNS постоянно расширяется и растет.

Доставка и эффективность ЛС зависят от таких характеристик спрея, как динамика и дисперсность распыления [2]. Эффективность препарата лекарственной формы DNS определяется не только качеством содержимого, но и качеством доставки его в носовую полость, которая успешно осуществляется благодаря конструктивным особенностям механического мультидозового устройства, состоящего из насоса и спускового механизма.

Качество распыления DNS ксилометазолина гидрохлорида (КГ) давно находится в фокусе научных интересов авторов статьи. В более ранних работах на предложенных авторами имитационных моделях были установлены 3 различных типа распыления для 22 изученных препаратов КГ разных торговых марок и проведено изучение размеров частиц 23 спреев методом теневой фотографии [3, 4]. Разработка новых высокоэффективных препаратов лекарственной формы DNS невозможна без совершенствования самих устройств распыления. Изучение и количественная оценка параметров процесса распыления актуальна для понимания общей характеристики функционирования устройства для введения каждого конкретного препарата.

Настоящее исследование является продолжением работы по применению метода теневой фотографии [4] для оценки качества распыления DNS. Цель исследования — получение количественных характеристик процесса распыления с точки зрения его динамики, а также структуры и геометрии факела распыла.

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США — FDA рекомендован метод лазерной дифракции для изучения динамики спрея [5]. Уникальная конструкция системы Spraytec компании Malvern Instruments обеспечивает высокую скорость сбора данных на уровне 10 кГц и позволяет отслеживать картину быстрого изменения размеров частиц импульсного способа распыления, осуществляемого в DNS. Из отечественных разработок наиболее известна измерительная система «ПОЛИС», созданная в Институте теплофизики им. С.С. Кутателадзе СО РАН [6]. Метод теневой фотографии сочетает в себе возможность диагностики структуры факела распыла и процесса его формирования в динамике с простотой и доступностью. Аналогичный подход к исследованию динамики распыления использовал-

ся в работах зарубежных авторов [7, 8], в которых, в отличие от настоящего исследования, изучался распыл одного «типового» устройства. Авторы указанных работ предлагали разделить 3 основные фазы распыла на дополнительные подстадии. Однако с точки зрения исследования эффективности распыления различных препаратов КГ такая классификация неоправданна и даже практически невозможна в виду существенных различий динамики распыления препаратов.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили 23 препарата КГ «дозированный назальный спрей». Для реализации цели настоящего исследования использовали метод теневой фотографии. Эксперименты проводились на основе общей схемы теневого метода и установок для его осуществления [4]. Были подобраны условия фотосъемки, подходящие для изучения динамики распыла спреев: сочетание высокой скорости съемки с низким оптическим разрешением. Применялась измерительная система «ПОЛИС» с программным обеспечением «ActualFlow» в следующей конфигурации: скоростная камера Photron FASTCAM SA5 с объективом Carl Zeiss Makro Planar 100/2, частота съемки – 5 кГц, длительность экспозиции – 2,5 мкс, размер кадра – 1024×1024 пикселя, размер измерительной области – 36×36 мм. Благодаря небольшому оптическому увеличению и малому времени экспозиции удалось осуществить непрерывную подсветку галогенной лампой мощностью 1 кВт. Экраном служило матовое стекло. Результаты эксперимента, отражающие весь процесс формирования и затухания факела распыла в течение 30–200 мс, представлены в форме видеоматериала. Анализ видеоматериалов позволил определить время, в течение которого протекают основные фазы распыла, геометрические параметры факела и сделать вывод о равномерности распределения капель по факелу для каждого препарата.

Для всех образцов процесс распыления условно можно разделить на несколько фаз: начальную, основную и завершающую. Такое структурирование хорошо согласуется с данными литературы по изучению фаз активации назального спрея [2], в соответствии с которыми начальная фаза – фаза формирования – наблюдается в начале цикла активации насоса, когда развиваемое давление и скорость потока малы, что приводит к образованию крупных частиц. Основная фаза – полностью сформированный спрей – образуется при до-

стижении корректного давления атомизации, при котором происходит образование частиц оптимального размера. Завершающая фаза – фаза затухания – отличается снижением давления и потока через насос и, как следствие, генерацией снова крупных капель.

Динамику процесса распыления характеризовали длительностью фаз активации спрея, геометрию факела – углом распыла, структуру факела – формой «полый конус» или «конус» (заполненный конус).

Для большинства изученных препаратов длительность начальной и завершающей фаз не превышала нескольких миллисекунд, как и должно быть в назальных спреях. У препарата «Риномарис® 0,1%» наблюдались более длительные начальная и завершающая стадии – 15 мс, что может быть связано с отклонениями в физико-химических характеристиках лекарственной формы или насосе [2]. Данные по длительности основной фазы, углу и структуре распыла по всем изученным препаратам, значения средней массы дозы, полученные авторами при проведении теста на однородность массы дозы [3] для сопоставления их значений со временем основной фазы распыла, приведены в таблице.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ДИНАМИКИ РАСПЫЛА ДОЗИРОВАННЫХ НАЗАЛЬНЫХ СПРЕЕВ КСИЛОМЕТАЗОЛИНА ГИДРОХЛОРИДА

№	Препарат КГ	Масса дозы, г	Длительность основной фазы распыла, с	Угол распыла, градус °	Структура конуса
1	Ксимелин Эко 0,05%	0,07	0,030	60	Полый конус
2	Ксимелин Эко 0,1%	0,14	0,058	60	То же
3	Ксимелин 0,05%	0,07	0,028	62	—//—
4	Ксимелин 0,1%	0,14	0,055	59	—//—
5	Отривин 0,05%	0,07	0,032	Нет	Нет
6	Отривин 0,1%	0,14	0,037	Нет	Нет
7	Риностоп 0,05%	0,07	0,077	75	Асимметричный полый конус
8	Риностоп 0,1%	0,14	0,127	75	То же
9	Ринонорм 0,05%	0,09	0,072	46	Конус
10	Ринонорм 0,1%	0,09	0,064	46	То же
11	Риномарис 0,05%	0,1	0,052	47	Полый конус
12	Риномарис 0,1%	0,1	0,058	50	То же
13	СНУП 0,05%	0,1	0,057	50	Конус
14	СНУП 0,1%	0,1	0,060	54	То же
15	Назик 0,05%	0,1	0,097	65	—//—
16	Назик 0,1%	0,1	0,088	59	Полый конус
17	Тизин Ксило 0,05%	0,07	0,074	63	Конус
18	Тизин Ксило 0,1%	0,14	0,20	63	Переменный конус
19	Тизин Ксило Био 0,05%	0,07	0,047	58	Асимметричный конус
20	Тизин Ксило Био 0,1%	0,14	0,10	61	То же
21	Ксимелин Эко Ментол 0,1%	0,14	0,067	62	Полый конус
22	Ксимелин Экстра 0,1%	0,14	0,056	61	То же
23	Отривин Ментол 0,1%	0,14	0,040	74	—//—

Сравнительный анализ полученных данных по длительности основной фазы распыла позволил выявить несколько тенденций. Во-первых, для всех препаратов одной торговой марки, за исключением линейки Отривин®, наблюдается практически прямо пропорциональная зависимость между длительностью распыла и массой распыляемой дозы. Так, для детских и взрослых форм одной торговой марки с различающейся вдвое массой дозы длительность распыла различается также примерно в 2 раза. Для детских и взрослых форм препарата одной торговой марки с одинаковой массой дозы длительность распыла примерно одинаковая. Во-вторых, для препаратов разных торговых марок с одинаковой массой дозы длительность распыла существенно различается. Независимо от массы дозы по характеристике «длительность распыла» на краях распределения находятся препараты с коротким распылом $\approx 0,03-0,04$ с (все препараты линейки Отривин® и детские формы линейки Ксимелин®) и препараты с продолжительным распылом $\approx 0,08-0,2$ с (детские и взрослые формы препаратов Риностоп®, Назик®, Тизин Ксило® и Тизин Ксило Био® 0,1%). Более половины препаратов составляют среднюю группу с длительностью распыла $\approx 0,05-0,07$ с.

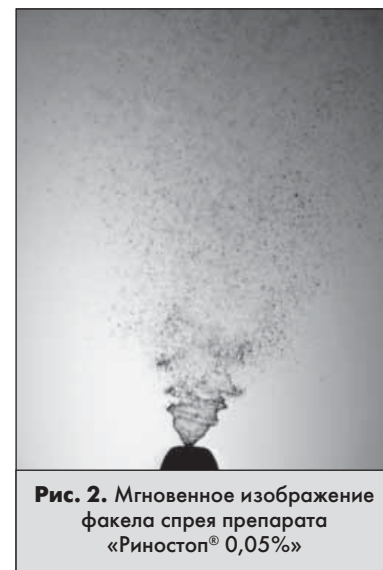
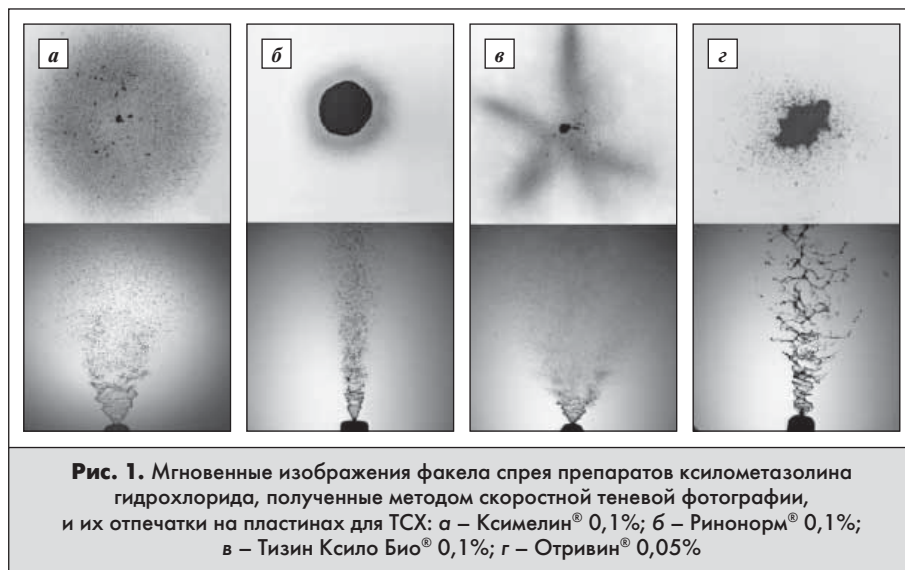
Геометрию факела спрея характеризовали значением угла распыла. Его определяли как угол конической пленки жидкости на выходе из флакона до момента распада ее на капли. Сравнительный анализ данных по значениям угла распыла (см. таблицу) показал, что по характеру распыла препараты можно разделить на спреи с широким конусом распыла (угол $\approx 60-75^\circ$) и узким конусом распыла (угол $\approx 40-50^\circ$). Широкий конус распыла отмечен у препаратов линейки Ксимелин®, Назик®, Отривин Ментол®, Тизин Ксило®, Тизин Ксило Био®, Риностоп®. Группу препаратов с узким конусом представляют Ринонорм®, Риномарис®, СНУП®. Содержимое препаратов Отривин® 0,05% и 0,1% не диспергируется на капли, а распыляется в виде жидких пленок (лигаментов), поэтому данные по геометрии и структуре факела этих спреев отсутствуют.

На рис. 1 приведены мгновенные изображения конусов спреев разного характера распыления (данные настоящего эксперимента) и их отпечатки на пластинах для тонкослойной хроматографии (ТСХ), расположенных в поперечном сечении факела,

полученных ранее [3]. Соответствие конуса факела спрея отпечаткам, полученным на имитационных моделях процесса орошения носовой полости спреями КГ, очевидно.

Несмотря на сформированный широкий угол первоначальной пленки жидкости, спреи препаратов торговых марок «Тизин Ксило» и «Тизин Ксило Био» не диспергируются широким конусом. Кроме того, изучение распределения капель по конусу показало, что в препаратах торговых марок «Тизин Ксило Био 0,05% и 0,1%» и «Риностоп 0,05% и 0,1%» действительно реализуется асимметричный распыл, как было показано ранее на пластинах для ТСХ (см. рис. 1). Препарат «Риностоп® 0,05%» имеет «косой» распыл, смещенный в направлении от центра к периферии (рис. 2). По геометрии факела спрея наиболее предпочтительными препараты с конусом распыла $\approx 60-75^\circ$, обеспечивающим наиболее широкий и равномерный охват площади орошаемой поверхности носовой полости, а именно, препараты линейки Ксимелин®, Назик® и Отривин Ментол®.

Структура конуса спреев характеризуется его заполненностью частицами жидкости. Более чем у половины изученных препаратов наблюдалась форма «полый конус» (см. рис. 1, а). Такой структуре конуса соответствует капельный тип распыления [3]. Заполненный конус (см. в таблице – «конус») создается препаратами торговых марок «Ринонорм 0,05%, 0,1%», «Тизин Ксило Био 0,05%, 0,1%», «Тизин Ксило 0,05%», «СНУП 0,05%, 0,1%», «Назик 0,05%». Характер распыления этих препаратов (см. рис. 1, б), за исключением асимметричного распыла препаратов «Тизин Ксило Био®», ранее был охарактеризован как «струйный» [3]. Установить структуру конуса спреев препаратов «Отривин® 0,1% и 0,05%» оказалось невозможно (см. рис. 1, г). Очевидно, в этих препаратах реализуется режим распыления, отличный от всех других ДНС КГ. Для установления возможной причины выявленного отклонения съемный распылитель от препарата был установлен на флакон с препаратом «Ксимелин®». Полученная таким образом картинка распыления совпала с таковой от препарата «Ксимелин®» с собственным распылителем. Возможно, насосная часть распылительного устройства, установленная внутри флакона с препаратом «Отривин®», не развивает достаточно большого давления для полноценного распыления препарата.



Таким образом, большинство препаратов с широким конусом и средней длительностью основной фазы распыла имеют структуру факела спрея «полюй конус», что благоприятствует осаждению ЛС на слизистой носа и предотвращает его проникновение по дыхательным путям в более глубокие отделы.

Выводы

1. Подобраны оптимальные условия фотосъемки метода теневой фотографии для изучения динамики распыления препаратов ксилометазолина гидрохлорида лекарственной формы «дозированный назальный спрей».

2. Определены динамические характеристики процесса распыления: фазы распыла и их длительности, угол распыла, заполненность факела спрея частицами препарата и проведен сравнительный анализ 23 препаратов ксилометазолина гидрохлорида разных производителей по этим характеристикам.

3. Практически во всех препаратах, кроме линейки Отривин®, наблюдается пропорциональная зависимость между длительностью основной фазы распыла и массой дозы. Препараты с широким углом конуса по геометрии факела спрея обеспечивают наиболее широкий охват площади орошаемой поверхности носовой полости. Большинство препаратов с широким конусом и средней длительностью основной фазы распыла имеют структуру факела спрея «полюй конус», что способствует осаждению максимальной массы терапевтической дозы лекарственного препарата на слизистой оболочке носовой полости, предотвращая его потери вследствие проникновения в нижние отделы дыхательных путей.

4. Оптимальный режим распыления по всем динамическим характеристикам — средняя длительность основной

фазы распыла, широкий по геометрии и полюй по структуре конус спрея — достигается у препаратов линейки «Ксимелин®».

5. Метод теневой фотографии может служить средством быстрого и простого скрининга препаратов лекарственной формы «дозированный назальный спрей» с целью оценки качества их распыления.

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. (мл.), Рыбина А.Д. Разработка имитационных моделей для оценки качества распыления лекарственной формы «назальный дозированный спрей» ксилометазолина гидрохлорида. Фармация, 2015; 3: 29–32.
4. Янкова В.Г., Грибанова С.В., Удянская И.Л., Краснюк И.И. (мл.), Рыбина А.Д., Ложкин Ю.А., Гобызов О.А. Изучение дисперсного состава капель дозированного назального спрея ксилометазолина гидрохлорида методом теневой фотографии. Фармация, 2015; 5: 29–33.
5. Paul Kippax. Complementary techniques for nasal spray analysis. Equipment, jan/feb 2009: 14–16.
6. 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.
7. Fung M.C., Inthavong K., Yang W., Lappas P., Tu J.Y. External characteristics of unsteady spray atomization from a nasal spray device. Journal of pharmaceutical sciences, 2013; 102(3): 1024–1035.
8. Inthavong K., Yang W., Fung M.C., Tu J.Y. External and near-nozzle spray characteristics of a continuous spray atomized from a nasal spray device. Aerosol Sci. Technol., 2012; 46(2): 165–177.

Поступила 22 февраля 2015 г.

INVESTIGATION OF THE DYNAMIC CHARACTERISTICS OF SPRAY OF METERED-DOSE XYLOMETAZOLINE HYDROCHLORIDE NASAL SPRAYERS BY A HIGH-SPEED SHADOW PHOTOGRAPHY METHOD

V.G. Yankova¹, PhD; S.V. Griбанова¹, PhD; I.L. Udyanskaya¹, PhD; I.I. Krasnyuk, Jr.¹, PhD; Yu.A. Lozhkin^{2,3}, O.A. Gobyzov^{2,3}

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

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

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

SUMMARY

The spectrum of medical metered-dose nasal sprayers (MDNS) is being noticeably expanded and continuously increased. Spray characteristics, such as spraying dynamics and dispersion, play an important role in controlling the delivery and efficacy of a drug. The spraying dynamics of 23 metered-dose xylometazoline hydrochloride nasal sprays of different trade names was investigated by a high-speed shadow photography method. The investigators determined the quantitative characteristics of a spraying process, such as dispersion phases and their length, spray angle, and drug drop spray occupancy. The best spraying mode in view of all dynamic characteristics (the mean length of the basic spray phase; a geometrically wide and structurally hollow spray cone) ensures the most effective drug delivery to the nasal cavity. Comparative analysis of the dynamic characteristics could identify drugs with the best spraying mode.

Key words: xylometazoline hydrochloride, metered-dose nasal sprayer, spraying dynamics, shadow photography method.

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 companys materials «Malvern Instruments». Farmatsevticheskaya otrasl. 2013; 2(37): 72–75 (in Russian).
3. Yankova V.G., Griбанова 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». Farmatsiya, 2015; 3: 29–32 (in Russian).
4. Yankova V.G., Griбанова S.V., Udyanskaya I.L., Krasnyuk I.I. (Jr), Lozhkin Y.A., Gobyzov O.A. Investigation of the disperse composition of xylometazoline hydrochloride nasal spray droplets by shadow photography. Farmatsiya, 2015; 5: 29–33 (in Russian).
5. Paul Kippax. Complementary techniques for nasal spray analysis. Equipment, jan/feb 2009: 14–16.
6. Ахметбеков Е.К., Бельский А.В., Ложкин Ю.А., Маркович Д.М., Тюрюшкин А.Н. Management system for experiment and processing of data obtained by digital flow visualization (ActualFlow). Numerical Methods and Programming, 2006; Vol. 7: 79–85 (in Russian).
7. Fung M.C., Inthavong K., Yang W., Lappas P., Tu J.Y. External characteristics of unsteady spray atomization from a nasal spray device. Journal of pharmaceutical sciences, 2013; 102(3): 1024–1035.
8. Inthavong K., Yang W., Fung M.C., Tu J.Y. External and near-nozzle spray characteristics of a continuous spray atomized from a nasal spray device. Aerosol Sci. Technol., 2012; 46(2): 165–177.