

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДОЗЫ ПРЕПАРАТОВ КСИЛОМЕТАЗОЛИНА ФОРМЫ «НАЗАЛЬНЫЙ ДОЗИРОВАННЫЙ СПРЕЙ» ВНУТРИ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ

В.Г. Янкова, кандидат фармацевтических наук,
С.В. Грибанова, кандидат химических наук, **И.Л. Удянская**, кандидат
фармацевтических наук, **В.Ю. Григорьева**, кандидат фармацевтических наук,
И.И. Краснюк (мл), доктор фармацевтических наук, **А.И. Галайко**
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Введение. Заболевания носа и околоносовых пазух наиболее распространены среди патологий верхних отделов дыхательных путей. Лекарственная форма «назальный дозированный спрей» вследствие диспергирования повышает химическую и, следовательно, фармакологическую активность лекарственного вещества, что способствует быстрому наступлению терапевтического эффекта при меньшей дозе препарата. Ключевым фактором, определяющим эффективность доставки лекарства в виде спрея на слизистую оболочку, является распределение препарата в носовой полости.

Цель исследования – разработка способа оценки распределения массы дозы внутри носовой полости как ключевого параметра качества доставки лекарственного препарата по месту назначения.

Материал и методы. Объектами исследования служили 24 препарата ксилометазолина гидрохлорида (КГ) разных торговых марок, выпускающиеся в форме назального дозированного спрея.

Результаты. На основе разработанной объемной модели, имитирующей распыление дозы спрея внутри носовой полости, проведена оценка распределения доставленной дозы между эффективной (осажденной на слизистой оболочке) и неэффективной (пролетевшей в носоглотку) частями.

Заключение. Сравнительный анализ препаратов КГ разных производителей по параметру «доля осажденной части дозы» выявил препараты, при применении которых осуществляются оптимальные механизмы распыления лекарства на слизистую.

Ключевые слова: ксилометазолин, назальный дозированный спрей, слизистая оболочка носовой полости, доставленная доза, осажденная доза, качество распыления.

E-mail: yankowa@rambler.ru

ВВЕДЕНИЕ.

Заболевания носа и околоносовых пазух наиболее распространены среди патологий верхних отделов дыхательных путей. Различные виды воспалительных процессов слизистой оболочки (СО) полости носа – риниты и риносинуситы – самые частые причины обращения к отоларингологам и терапевтам как взрослых больных, так и детей. Широко используемые сегодня деконгестанты – надежное средство симптоматической терапии назальной обструкции при различных формах ринитов. Их действие направлено на эффективное устранение отека слизистой носа и предотвращение осложнений (отита, гайморита и др.) [1]. Применяемые с этой целью препараты должны работать быстро и только локально, во избежание риска развития системных побочных эффектов: их системная абсорбция должна быть максимально низкой [2]. Лечение деконгестантами в дозах, превышающих рекомендованные, может привести к целому ряду нежелательных

явлений, в том числе угнетению функций СО. Важную роль в профилактике побочных явлений играет выбор формы выпуска препарата. Предпочтительно назначение дозированных спреев, снабженных помпой [3]. Кроме того, лекарственная форма «назальный дозированный спрей» вследствие диспергирования повышает химическую и, следовательно, фармакологическую активность лекарственного вещества, что способствует быстрому наступлению терапевтического эффекта при меньшей дозе препарата [4].

В клинической практике обычно используются симпатомиметики, воздействующие на α -2-адренорецепторы, регулирующие объем сосудистой сети носовых раковин; из них ксилометазолин – лекарственное вещество средней продолжительности действия [3]. В настоящее время лекарственная форма ксилометазолина гидрохлорида (КГ) «дозированный спрей» лидирует на рынке как экономически выгодная и наиболее удобная в применении. Ключевым фактором, определяющим эффективность доставки лекарства в виде спрея на СО, является распределе-

ние препарата в носовой полости. На качество распределения влияют конструктивные и рабочие характеристики насоса-дозатора, с помощью которого происходит высвобождение содержимого препарата из флакона. Многие из них регламентируются и используются для контроля качества спреев, например однородность массы дозы, распределение диспергированных частиц по размерам, но наиболее важными являются широта распыления и угол направления распыла [2].

Качеству распыления дозированных спреев КГ посвящены ранее опубликованные работы [5–7], в которых обобщены результаты по оценке воспроизводимости массы дозы 22 препаратов КГ, проведен сравнительный анализ качества распыления тех же препаратов на имитационной модели по предложенной авторами характеристике – площади орошаемой поверхности. Изучение распределения частиц спреев по размерам и динамическим характеристикам распыла методом теневой фотографии позволило выявить принципиальные различия препаратов по качеству распыления.

Цель настоящего исследования – разработка способа оценки распределения массы дозы внутри носовой полости как ключевого параметра качества доставки лекарственного препарата по месту назначения. Для этого необходимо было разработать объемную имитационную модель (ОИМ), приближенную по характеру орошения назальным спреем к носовой полости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили 24 препарата КГ разных торговых марок, выпускающиеся в фор-

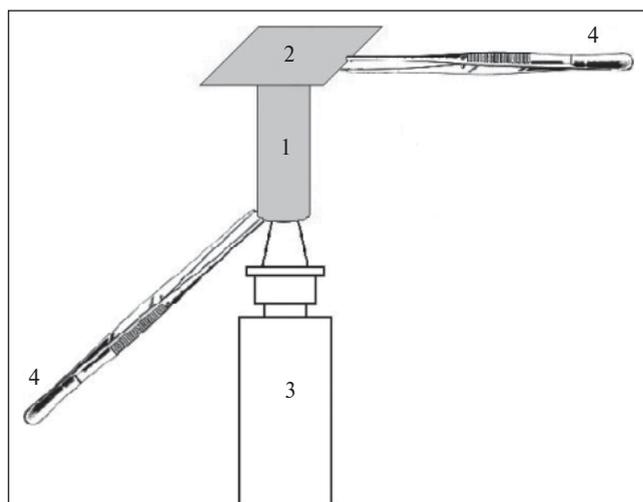


Рис. 1. Схема объемной имитационной модели:
1 – трубка, имитирующая стенки носового хода;
2 – крышка, прикрывающая «выход в носоглотку»;
3 – флакон назального дозированного спрея;
4 – пинцеты для фиксации ОИМ

ме назального дозированного спрея: 14 препаратов с концентрацией 1 мг/мл (0,1%) и 10 препаратов с концентрацией 0,5 мг/мл (0,05%). Разрабатываемая объемная модель должна была удовлетворять следующим требованиям: 1) имитировать носовую полость; 2) позволять оценивать долю «эффективной» дозы – осажженной на СО, так как именно она отвечает за терапевтический эффект применяемого деконгестанта за счет взаимодействия с α -2-адренорецепторами; 3) легко визуализировать картину распыления. В результате экспериментальных поисков была предложена ОИМ, представляющая собой конструкцию из 2 деталей: вертикально расположенной трубки, имитирующей стенки носового хода, и крышки, прикрывающей верхнее отверстие трубки («выход в носоглотку») (рис. 1).

Материалом для ОИМ послужила фильтровальная бумага, предварительно пропитанная реактивом Драгендорфа и высушенная на воздухе. Использовали трубки 2 размеров: длиной 2,5 см и диаметром 0,7 см для распыления препаратов для детей (0,05%) и 3×1 см – для концентрации 0,1%. Крышка представляла собой квадрат со стороной 2,5 см из двойного слоя фильтра. Она предназначалась для поглощения той части препарата, которая пролетала мимо стенок трубки, не осаждаясь на ней. Спуск дозы проводили вручную, вводя головку дозатора в нижнее отверстие удерживаемой пинцетом трубки.

Эффективную массу дозы, характеризующую осаднение на СО, рассчитывали по разности массы трубки до и после спуска одной дозы препарата, а массу неэффективной дозы, характеризующую пролетевшую мимо СО далее в носоглотку часть, – аналогично по разности масс крышки. Детали ОИМ взвешивали на аналитических весах марки «Electronic balance В 2104». Средние значения масс доз, определенные для каждого из изученных препаратов по ОИМ, в пределах ошибки совпадали с данными, полученными ранее при выполнении теста на воспроизводимость массы дозы [5]; это свидетельствует о том, что потерь массы дозы не было. Определения проводили в 10 повторностях для каждого препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность доставленной дозы характеризовали параметром «массовая доля дозы, осажженной на СО» как отношение приращения массы трубки к суммарному приращению масс трубки и крышки. Как следует из данных таблицы, в соответствии с этим параметром все исследуемые препараты КГ четко разделились на 2 группы. 1-ю группу составили препараты с высоким содержанием осажженной дозы в интервале 75–90% от вводимой массы дозы, 2-ю группу – с низким содержанием в интервале 45–60%. Очевидно, распыление препаратов

МАССОВАЯ ДОЛЯ ДОЗЫ, ОСАЖЕННОЙ НА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ, ОТ ДОСТАВЛЕННОЙ МАССЫ ДОЗЫ ПРЕПАРАТОВ КГ

Препарат	Средняя масса дозы, г	Массовая доля осажженной на СО дозы, %	Препарат	Средняя масса дозы, г	Массовая доля осажженной на СО дозы, %
1-я группа			2-я группа		
Ксимелин Ментол	0,1442	75,91±2,67	Отривин Комплекс	0,1047	57,66±4,15
Ксимелин Экстра	0,1286	82,01±2,32	Риномарис 0,1%	0,1001	48,83±3,86
Ксимелин Эко 0,1%	0,1367	79,96±3,90	Риномарис 0,05%	0,1030	53,37±2,26
Ксимелин Эко 0,05%	0,0659	82,46±2,93	Тизин Ксило Био 0,1%	0,1526	59,20±3,34
Ксимелин 0,1%	0,1405	80,45±2,90	Тизин Ксило Био 0,05%	0,0794	59,67±4,51
Ксимелин 0,05%	0,0716	79,56±3,78	Ринонорм 0,1%	0,1022	46,77±3,38
Отривин 0,1%	0,1407	82,84±6,13	Ринонорм 0,05%	0,0977	54,33±5,92
Отривин 0,05%	0,0734	86,44±2,00	Назик 0,1%	0,0803	54,36±3,98
Отривин Ментол	0,1409	79,62±1,77	Назик 0,05%	0,0871	57,88±4,39
Тизин Ксило 0,1%	0,1365	75,64±3,90	СНУП 0,1%	0,1036	51,75±4,89
Тизин Ксило 0,05%	0,0685	86,29±1,94	СНУП 0,05%	0,0925	57,35±3,55
Риностоп 0,1%	0,1317	76,16±3,56			
Риностоп 0,05%	0,0705	83,84±3,05			

1-й группы можно считать более эффективным, чем 2-й. Точность полученных результатов, выраженная доверительным интервалом для среднего значения массовой доли, позволяет сделать вывод о том, что различия данного параметра у препаратов обусловлены не случайными ошибками, а объективно действующими факторами.

Разработанная конструкция ОИМ позволяла легко визуализировать распределение массы доставленной дозы на эффективную и неэффективную доли после разреза и развертывания трубки. Места локализации спрея проявлялись как темно-оранжевые зоны на общем желтом фоне бумаги (рис. 2). Форма зон на трубке и крышке для препаратов 1-й и 2-й групп существенно различалась. Для препаратов 1-й группы, кроме Отривина 0,1% и 0,05%, характерно значительное и равномерное осаждение на трубке (см. рис. 2, а); для препаратов 2-й группы – гораздо меньшее по количеству и неравномерное по поверхности трубки осаждение (см. рис. 2, б). Спрей препаратов Отривин 0,1% и 0,05% (см. рис. 2, в) производит неравномерное орошение трубки в виде крупнодисперсной стекающей жидкости, что подтверждает полученные ранее данные об от-

сутствии в этих спреях капельного диспергирования [6, 7]. Известно, что крупные диспергированные частицы назального спрея (размером больше 150 мкм) – малоэффективны во взаимодействии с рецепторами СО и к тому же склонны вытекать из носа [2]. Поэтому осажженная доза препаратов Отривин 0,1% и 0,05%, несмотря на высокую массовую долю, недостаточно эффективна.

Данные, полученные на основе ОИМ, соответствуют полученным ранее на плоскостных моделях [5] для препаратов линейки Ксимелин и препарата

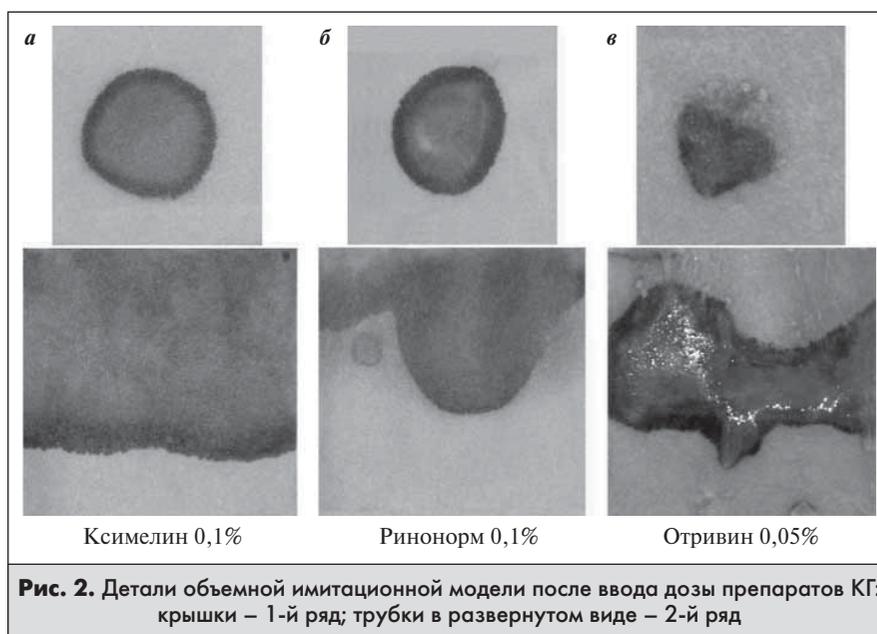


Рис. 2. Детали объемной имитационной модели после ввода дозы препаратов КГ: крышки – 1-й ряд; трубки в развернутом виде – 2-й ряд

Отривин Ментол. Кроме того, в проведенных авторами ранее исследованиях [7], препараты 1-й группы (кроме Отривина 0,1% и 0,05%) имели широкий угол распыла и структуру распыла в виде полого конуса, что способствует осаждению препарата на СО и предотвращает его проникновение в более глубокие отделы дыхательных путей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана ОИМ для оценки распределения доставленной дозы препаратов КГ лекарственной формы «назальный дозированный спрей» внутри носовой полости. Предложен количественный параметр «массовая доля дозы, осажденной на слизистой оболочке носа» для характеристики эффективности распыления дозированных спреев. Сравнительный анализ 24 препаратов КГ разных производителей по этому параметру и по визуальной оценке, проведенный с использованием разработанной ОИМ, показал, что более эффективная доставка лекарственного вещества на СО достигается при использовании всех препаратов линеек Ксимелин, Тизин Ксило, Риностоп и препарата Отривин Ментол.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малявина У.С. Топические препараты для лечения воспалительных заболеваний носа и носоглотки в педиатрической практике. РМЖ. Оториноларингология, 2014; 26;1921-4.
2. Маркс Д., Биркхофф М., Вильямс Г. Интраназальное введение лекарств – интересное прошлое и замечательное будущее. Фармацевтические технологии и упаковки, 2015;5:70-7.
3. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Дедова М.Г. Использование интраназальных препаратов в лечении больных острым инфекционным ринитом. РМЖ. Оториноларингология, 2014; 26;1903-7.
4. Губин М.М., Азметова Г.В. Особенности технологии новой лекарственной формы - каметон - спрей. Электронные ресурсы: http://pharmspray.vipsmed.ru/publika_cii/osobennosti-tehnologii-proizvodstva-novoj-lekarstvennoj-formy/.
5. 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.
6. Янкова В.Г., Грибанова С.В., Удянская И.Л., Краснюк И.И. (мл.), Ложкин Ю.А., Гобызов О.А. Изучение дисперсного состава капель дозированного назального спрея ксилометазолина гидрохлорида методом теневой фотографии. Фармация, 2015;5; 29-33.
7. Янкова В.Г., Грибанова С.В., Удянская И.Л., Краснюк И.И. (мл.), Ложкин Ю.А., Гобызов О.А. Изучение динамических характеристик распыла дозированного назального спрея ксилометазолина гидрохлорида методом теневой фотографии. Фармация, 2015;6; 38-41.

Поступила 16 марта 2016 г.

DISTRIBUTION OF THE DOSE OF A METERED-DOSE XYLOMETAZOLINE NASAL SPRAYER WITHIN THE NASAL CAVITY

V.G. Yankova, PhD; S.V. Gribanova, PhD; I.L. Udyanskaya, PhD; V.Yu. Grigoryeva, PhD; I.I. Krasnyuk, Jr., PhD; A.I. Galaiko

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

SUMMARY

Background. Diseases of the nose and paranasal sinuses are most common among the upper respiratory tract disorders. A metered-dose nasal sprayer formulation due to dispersion enhances the chemical and hence pharmacological activities of the drug substance, which contributes to a rapid onset of its therapeutic effect when the drug is given at a smaller dose. The key factor determining the efficiency of delivering the drug as a mucosal spray is its distribution in the nasal cavity.

Objective: The subjects of the investigations were 24 xylometazoline hydrochloride (XH) preparations of different brand names, which are manufactured as a metered-dose nasal sprayer.

Results. The constructed volume model simulating the spraying of a dose within the nasal cavity was used to estimate the distribution of a delivered dose between the effective (deposited on the mucosa) and ineffective (flowed into the nasopharynx) ones.

Conclusion. The comparative analysis of XH preparations by different manufacturers according to index «the proportion of the deposited dose» has identified the preparations, the use of which involves the optimal mechanisms for drug spraying to the mucosa.

Key words: xylometazoline hydrochloride, metered-dose nasal sprayer, nasal mucosa, delivered dose, deposited dose, spraying quality.

REFERENCES

1. Malyavina U.S. Topical drugs for the treatment of inflammatory diseases of the nose and throat in children. RMJ. Otorhinolaryngology, 2014; 26; 1921-4 (in Russian).
2. Marx D., Birkhoff M., Williams G. Intranasal administration of medicines – an interesting past and a great future. Pharmaceutical Technologies and Packaging, 2015; 5; 70-7 (in Russian).
3. Svistushkin V.M., Nikiforov G.N., Szewczyk E.A., Dedov M.G. The use of intranasal drugs in the treatment of patients with acute infectious rhinitis. RMJ. Otorhinolaryngology, 2014; 26; 1903-7 (in Russian).
4. Gubin M.M., Azmetova G.V. Features of technology of a new dosage form – kameton - spray. Electronic resources: http://pharmspray.vipsmed.ru/publika_cii/osobennosti-tehnologii-proizvodstva-novoj-lekarstvennoj-formy/.
5. 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. Farmatsiya, 2015; 3; 29-32 (in Russian).
6. Yankova V.G., Gribanova S.V., Udyanskaya I.L., Krasnyuk I.I. (Jr.), Yu.A. Lozhkin, O.A. Gobyzov. Investigation of the disperse composition of xylometazoline hydrochloride nasal spray droplets by shadow photography. Farmatsiya, 2015; 5; 29-33 (in Russian).
7. Yankova V.G., Gribanova S.V., Udyanskaya I.L., Krasnyuk I.I. (Jr.), Yu.A. Lozhkin, O.A. Gobyzov. Investigation of the dynamic characteristics of spray of metered-dose xylometazoline hydrochloride nasal sprayers by a high-speed shadow photography method. Farmatsiya, 2015; 5; 38-41 (in Russian).