

УДК 615.451.35

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.16.62.011>

СПРЕИ – ДИЗАЙН ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.С. Гуленков, канд. фарм. наук, старший научный сотрудник отдела химии природных соединений Центра химии и фармацевтической технологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва, <https://orcid.org/0000-0002-1532-9330>, gulenkov@vilarnii.ru

П.Г. Мизина, доктор фарм. наук, профессор, советник ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва, <https://orcid.org/0000-0001-6510-9603>

Статья посвящена обзору разработанных разными авторами и включенных в нормативную документацию подходов и показателей качества для спреев лекарственных. Составлен перечень, включающий 26 фармацевтико-технологических показателей, используемых при изучении и разработке спреев. Собранные данные обобщены в единую схему «дизайн фармацевтической разработки спрея», которая может быть использована в научно-исследовательских лабораториях, а также университетах – в образовательных программах подготовки высших фармацевтических и микро-фармацевтических кадров.

Ключевые слова: спрей лекарственный, спрей фармацевтический, факел распыла, дизайн исследования, статический отпечаток факела распыла, угол распыла спрея

Расширение ассортимента лекарственных препаратов для местного применения является одной из задач фармацевтической технологии. Один из вариантов решения данной задачи реализуется посредством перевода существующих лекарственных препаратов в новую для них лекарственную форму – спрей, обеспечивающий меньшее проявление по-

бочных эффектов в сравнении с формами для приема внутрь [35].

Согласно ОФС.1.4.1.0002.15 ГФ 14 «Аэрозоли и спреи», спрей – жидкая лекарственная форма, которую используют местно, наружно, назально путем распыления частиц посредством специально сконструированного флакона. Отличие от аэрозолей заключается в том, что давление во флаконе соответствует атмосферному и частицы вещества рассеиваются под давлением воздуха, а не пропеллента.

Классификация спреев:

1) **по дисперсионному состоянию** – спрей-растворы (водные, спиртовые и др.), спрей-суспензии и спрей-эмульсии;

2) **по типу применения** – медицинские, ветеринарные, косметические;

3) **по типу действия на организм** – местные или системные;

4) **по месту применения** – наружные, назальные, оромукозальные;

5) **по фармакологическому эффекту** классифицируют на антисептические [31], противовоспалительные [14], ранозаживляющие [14], обезболивающие, противоотечные, противовирусные [30] и др.

6) **по типу дозирования** спреи бывают дозированные и недозированные.

В процессе фармацевтической разработки спрея можно выделить два критических состояния: (1) жидкость (раствор, суспензия, эмульсия), содержащая активные фармацевтические ингредиенты (АФИ), и (2) композиция АФИ со вспомогательными веществами (ВВ), помещенная во флакон с распыляющим устройством (первичная упаковка).

Для каждого из этих состояний в зависимости от дисперсионного состояния, способа применения и фармакологического действия существует набор фармацевтико-технологических показателей, требующих изучения, однако показатели качества, включенные в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи», в полной степени не охватывают весь процесс фармацевтической разработки спреев.

В связи с этим **целью** данной работы явилось научное обоснование дизайна фармацевтической разработки спрея.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Литературный поиск проводили в сети Интернет по электронным базам данных E-library, Google Scholar по следующим запросам: «спрей», «спрей лекарственный», «спрей назальный», «разработка спрея», «факел распыла спрея», «угол распыла спрея».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результату проведенного анализа нормативной документации и научной литературы выявили 26 показателей качества, по которым можно проводить фармацевтико-технологическую оценку спрея:

1. Показатели качества жидкости с АФИ

1) Описание (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи») включает такие параметры, как цвет, запах, отметка о необходимости

встряхивания для реэмульгирования/ресуспендирования [5].

2) pH (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи») по ОФС «Ионометрия», поскольку он может влиять на проникновение активных фармацевтических ингредиентов через барьеры организма [2, 5, 22, 33].

3) Плотность по ОФС «Плотность». Показатель влияет на объем жидкости, проходящей через форсунку распылителя (расход), и, как следствие, влияет на дозирование АФИ [5,26].

4) Вязкость по ОФС «Вязкость» (суспензии – методом ротационной вискозиметрии). Влияет на расход и дозирование АФИ [26,33]. Наличие петли гистерезиса показывает токситропные свойства жидкости, что рекомендуют при разработке спреев, поскольку при распылении оказываемое усилие снижает вязкость, в связи с чем улучшаются параметры распыла [2].

5) Вода (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи») по ОФС «Определение воды» – проводят для водных растворов.

6) Микробиологическая чистота по ОФС «Микробиологическая чистота».

7) Содержание спирта этилового по ОФС «Определение спирта этилового в лекарственных средствах» – проводят для спиртовых растворов.

8) Размер частиц (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи» для спреев-суспензий, не предназначенных для ингаляций) – методики должны быть указаны в ФС или НД, однако в ОФС «Суспензии» и ОФС «Эмульсии» прописан данный показатель без указаний нормативов размера частиц, определение которого проводят по ОФС «Оптическая микроскопия». В литературе встречается использование сканирующей электронной микроскопии [33].

9) Седиментационная устойчивость (суспензии) по ОФС «Суспензии» – время ресуспендирования должно быть не более 1 минуты, начало седиментации – не ранее чем через 2–3 минуты после ресуспендирования.

10) Коллоидная устойчивость эмульсий – методом центрифугирования. Условия: 5 мин. при 6000 об/мин. Эмульсию считают стабильной, если после центрифугирования в пробирках наблюдают выделение не более капли водной фазы или слоя масляной фазы не более 0,5 см (ГОСТ 29188.3-91) [22,24].

11) Осмотическая активность показывает количество адсорбированной воды (гравиметрически). Согласно литературным данным, показатель позволяет характеризовать возможность применения спрея при гнойных процессах, сопровождающихся обильной экссудацией [5,13,27].

12) Микробиологическая чистота (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи» для нестерильных спреев) в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

13) Стерильность (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи») в соответствии с ОФС «Стерильность».

Важной особенностью спреев является то, что первичная упаковка (флакон с распылителем) должна обеспечивать не только

стабильность композиции АФИ с ВВ при хранении, но и распыление [34]. В зависимости от способа применения используют различные варианты конструкции распыляющего устройства.

Спреи, которые требуется наносить на большую площадь поверхности (антисептики и др.), наносят с помощью флаконов с триггером (рис. 1А) или кнопочным распылителем (рис. 1Б) [8].

Флаконы спреев местного и назального применения часто оснащены дополнительными насадками для интраназального [30] (рис. 1В) или оромукозального применения [7] (рис. 1Г) с целью более точного (локального) воздействия.

2. Показатели качества композиции АФИ с ВВ в первичной упаковке (флакон с механическим распылителем насосного типа)

14) Масса содержимого упаковки (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи») по ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

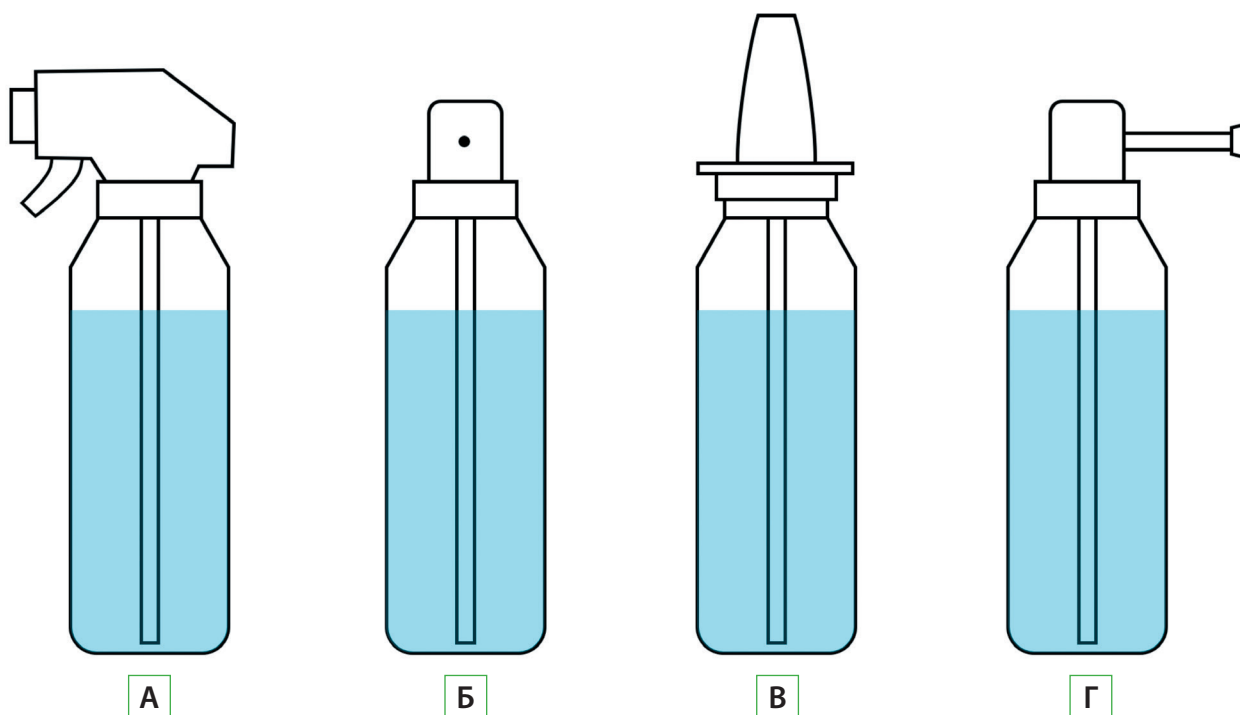


РИС. 1. Флаконы для применения спреев: А – флакон с триггером; Б – флакон с кнопочным распылителем; В – флакон с назальной насадкой; Г – флакон с горловой насадкой

15) Количество холостых нажатий до выхода первой дозы (образования полноценного конуса распыла) из упаковки. В разных исследованиях результаты показывают от 3 до 5 [5,22].

16) Однородность массы дозы (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи» для дозированных спреев) в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций».

17) Количество доз в упаковке (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи» для дозированных спреев).

18) Однородность дозирования (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи» для дозированных спреев-суспензий и спреев-эмульсий) в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций».

19) Выход содержимого упаковки (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи» для недозированных спреев) – для данного показателя отсутствуют нормативы, однако очевидно, что чем он выше, тем лучше. В ли-

тературе встречаются различные значения – 88,6% [3], (99,2±0,9) %, (98,5±0,6) % [5].

20) Угол конуса распыла (α , °) вычисляется с помощью приборов или через тангенс угла (формула 1):

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{R}{H} = \frac{1}{2} = \frac{\varnothing}{H} \quad (1)$$

где R – радиус факела распыла (или отпечатка факела распыла на экране), см; \varnothing – диаметр факела распыла (или отпечатка факела распыла на экране), см; H – длина факела распыла (расстояние от распылителя до экрана), см.

Предлагаются различные классификации угла конуса распыла: менее 30° – узкий, 30–45° – средний, более 45° – широкий [29]; 40–50° – узкий, 60–75° – широкий [17].

21) Статический отпечаток факела распыла на экран (фильтровальная бумага, пластины с тонким слоем сорбента) [28] (рис. 2). Выявляют три зоны: S1 – зона крупных

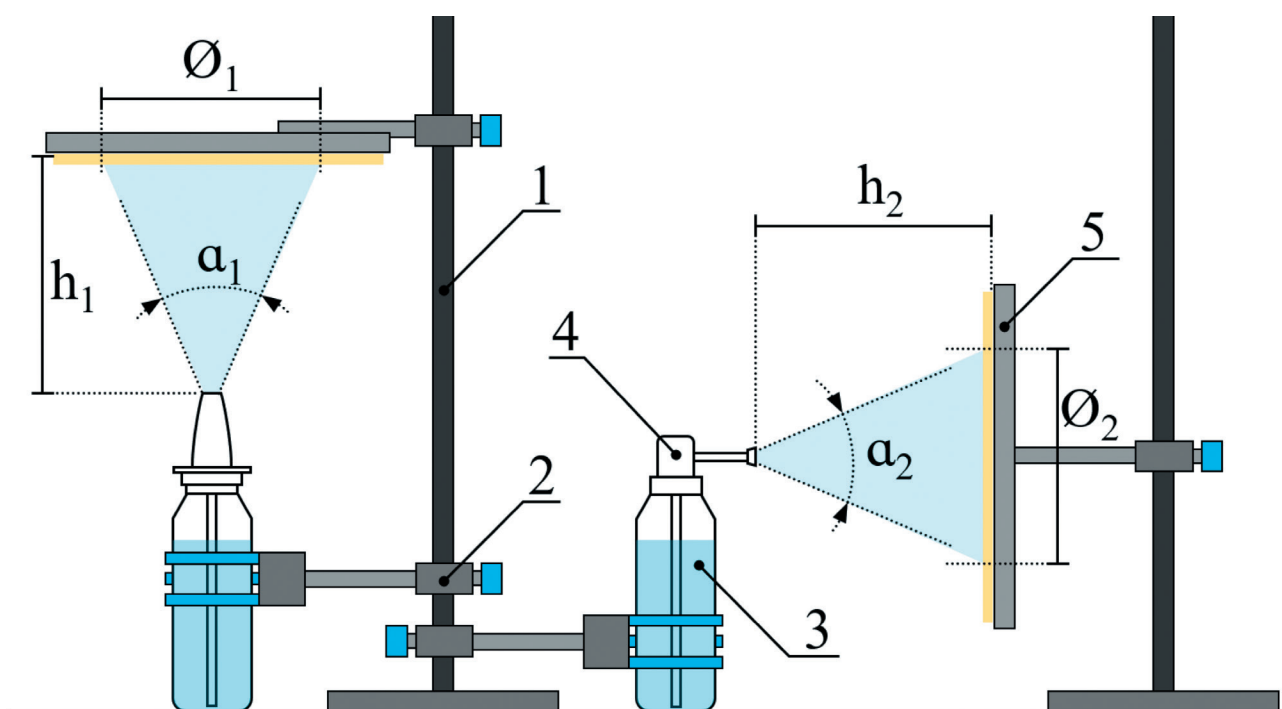


РИС. 2. Схема установки для изучения факела распыла спрея:

1 – штатив; 2 – держатель; 3 – флакон со спреем; 4 – распылитель; 5 – экран для получения статического отпечатка факела распыла; h – длина факела; α – угол конуса распыла, град; \varnothing – диаметр отпечатка факела распыла

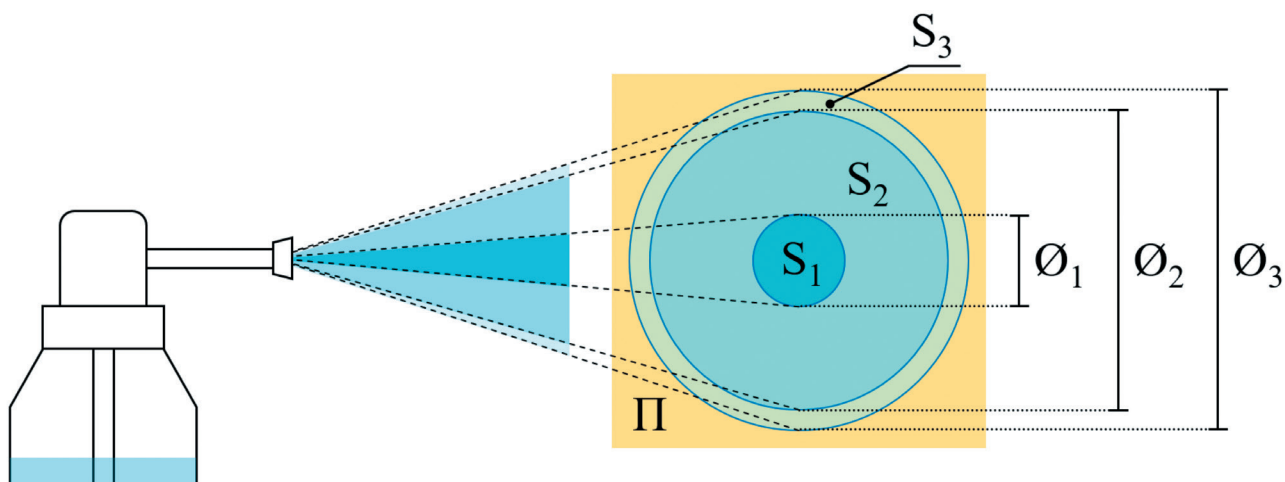


РИС. 3. Статический отпечаток факела распыла

частиц (внутренний плотный участок) должна иметь наименьший диаметр [2], S_2 – рабочая зона (полезная площадь), S_3 – внешняя зона распределения мелких частиц (зона разброса частиц) [2,5,22] (рис. 3). Используют различные способы проявления факела распыла, например, окрашивают раствор спрей-композиции красителями (эриохром черный [5], метиленовый синий [28]), или смачивают экран для получения отпечатка в реактиве-проявителе, или выдерживают экран с нанесенным спреем в парах реактива-проявителя [20].

Выбор расстояния распыления – актуальный вопрос, поскольку в разных исследованиях используют значительно различающиеся условия: 7 см – как расстояние от преддверия носа до хоан [11], 20 см [20], однако во многих работах расстояние распыления не указывают.

Ведутся исследования по разработке объемной имитационной модели для оценки качества назальных спреев [19], а в исследованиях профессора Карпищенко С.А. с соавт. проводили эндоскопическое изучение полости носа после введения окрашенного метиленовым синим препарата [31]. Проведены исследования по разработке компьютерной модели носовой полости, симулированию процесса распыления с оценкой эффективности распределения препарата. Установили,

что эффективность распыления при наклоне флакона в 60° повышается в 8 раз [32].

22) Длительность распыла (T) – время от начала распыления до завершения выхода струи из распылителя (активная фаза распыления) (мс) [11]. Предлагается следующая классификация: менее 100 мс – малая, более 100 мс – средняя [29].

23) Равномерность распределения частиц – визуально (анализ изображений) [11].

24) Площадь поверхности распыления ($S_{\text{пр}}$) вычисляют по формуле 2 [11]:

$$S_{\text{пр}} = \pi R L \quad (2)$$

где R – радиус факела распыла (или отпечатка факела распыла на экране), см; L – образующая факела распыла, см.

25) Объемную зону распыления ($S_{\text{зр}}$) вычисляют по формуле 3 [11]:

$$S_{\text{зр}} = \frac{1}{3} \cdot \pi R^2 H \quad (3)$$

где R – радиус факела распыла (или отпечатка факела распыла на экране), см; H – длина факела распыла (расстояние от распылителя до экрана), см.

Изучая **площадь поверхности распыления** и **объемную зону распыления**, необхо-

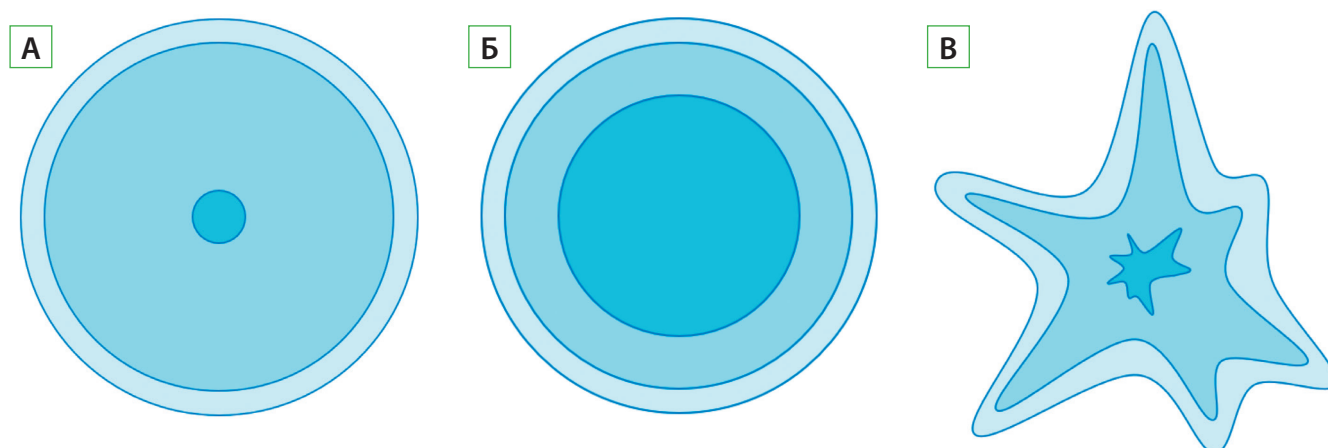


РИС. 4. Типы распыления: А – капельный; Б – струйный; В – неравномерный

димо учитывать, что расчеты связаны с допущением о том, что образуется полноконусный факел распыла [26].

26) Тип распыления – по статическому отпечатку факела распыла. В исследовании Янковой В.Г. с соавт. обнаружили следующие варианты: «капельный» – широкий диаметр распыла, $S1 < (S2-S1)$ (рис. 4А), «струйный» – узкий диаметр распыла, $S1 > (S2-S1)$ (рис. 4Б) и «неравномерный» – неправильная форма распыла (звездчатая и др.) (рис. 4В) [20].

В общей сложности при разработке спрея лекарственного можно проводить исследования по 25 показателям, всесторонне характеризующим экспериментальные образцы. Также необходимо проводить качественный и количественный контроль, количество показателей качества в которых будет зависеть от количества АФИ в составе спрея.

Литературные данные и требования нормативной документации обобщили в схему «дизайн фармацевтической разработки спреев лекарственных» (рис. 5).

ВЫВОДЫ

Проведенный литературный поиск выявил, что в зависимости от дисперсионного состояния и способа применения фармацевтическая разработка спреев лекарственных

может включать изучение до 25 фармацевтико-технологических показателей качественного и количественного анализа на всех этапах разработки. Для большинства показателей, включенных в ОФС «Аэрозоли и спреи», отсутствуют количественные нормативы и (или) интервалы рекомендованных значений, на которые могут опираться разработчики. В связи с этим авторы считают необходимым проведение дополнительных исследований и внесение дополнений в фармакопейную статью на лекарственную форму «спрей».

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы FGUU-2022-0011 (ФГБНУ ВИЛАР).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Арисов М.В., Катаева Т.С., Данилевская Н.В. «РольфКлуб 3D» капли, спрей, ошейники – эффективные препараты против эктопаразитозов собак и кошек // *VetPharma*. – 2015. – №2(24). – С. 38–44.
2. Беляков С.В. и др. Фармацевтическая разработка спрея для лечения заболеваний полости рта на основе «ОГМГ-ГХ» // *Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации*. – 2019. – С. 50–52.

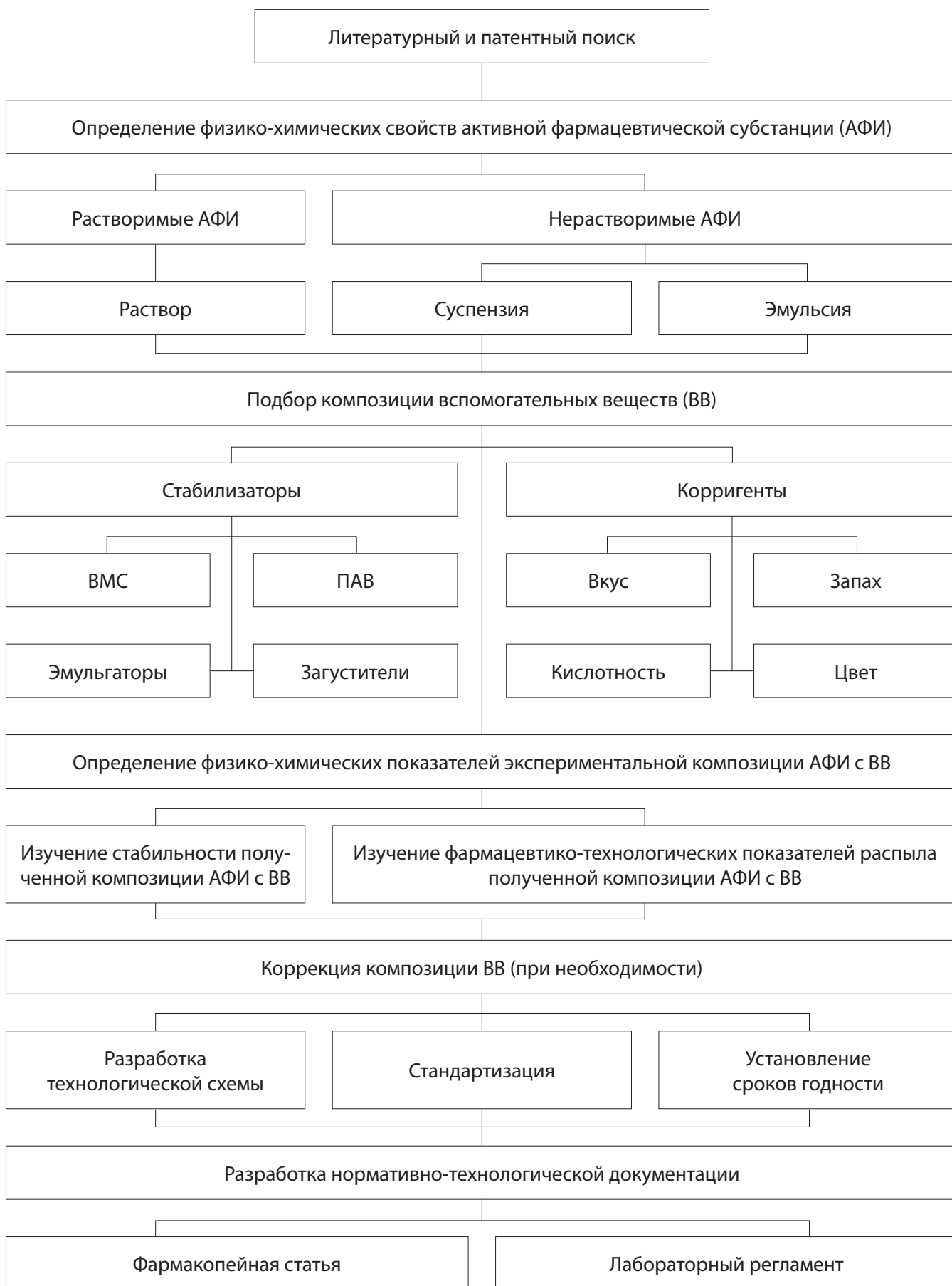


РИС. 5. Дизайн фармацевтической разработки спрея лекарственного

3. Газизова А.А., Устенова Г.О., Амирханова А.Ш. Технологические показатели спрея с жидким экстрактом травы дурнишника обыкновенного (*xanthium strumarium*) // Фармацевтическая наука та практика: проблеми, досягнення, Ф 24 перспективи розвитку = *Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects: матер. III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, – Харків, 15–16 квіт. 2021 р./ред. кол.: ЛВ Галій та ін. – Х.: НФаУ, 2021. – 460 с. – 2021. – С. 30–31.*
4. Данилевская Н.В. и др. Спрей антисептический – эффективное средство для лечения повреждений кожи и слизистых оболочек у собак и кошек // *Ветеринарный врач. – 2017. – №4. – С. 40–44.*
5. Краснова И.Ю. Разработка состава и норм качества спрея на основе минерала бишофит глубокой очистки и кислоты глицирризиновой // *Актуальные проблемы медицины. – 2014. – Т. 28. – №24(195). – С. 195–200.*
6. Ленева И.А. и др. Местная противовирусная активность препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, в отношении коронавируса SARS-CoV-2 *in vitro* // *Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66. – С. 11–16. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-11-16*
7. Патент Российской Федерации на изобретение RU 2 632 718 С2. Спрей для орального применения, содержащий холина альфосцерат: №2015155975: заяв. 25.12.2015: опубл. 30.06.2017 / Гомжин А.М., Тимко В.Г., Олейников Д.С., Савяк Р.П. – 13 с.
8. Патент Российской Федерации на изобретение RU 2 674 445 С1. Спрей для наружного применения спиртовой: №2017143260: заяв. 11.12.2017: опубл. 10.12.2018 / Емельянов В.Н., Шабров В.Н. – 6 с.
9. Патент Российской Федерации на изобретение RU 2 677 338 С2. Лекарственная форма диоксотетрагидрокситетрагидро-нафталина: №2015142501: заяв. 06.10.2015: опубл. 16.01.2019 / Алексенко П.В. – 13 с.
10. Патент Российской Федерации на изобретение RU 2 687 745 С1. Комбинированное лекарственное средство в виде раствора для получения спрея для лечения заболеваний ротовой полости: №2018109980: заяв. 21.03.2018: опубл. 16.05.2019 / Шаталов Д.О., Кедик С.А., Панов А.В., Айдакова А.В., Иванов И.С., Беляков С.В. – 26 с.
11. Рязанцев С.В. и др. Топическая антибактериальная терапия в лечении воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и профилактике осложнений // *РМЖ. – 2019. – Т. 27. – №8–1. – С. 55–59.*
12. Сушинская О.А., Голяк Н.С. Анализ ассортимента лекарственных средств в виде спреев в Республике Беларусь // *Материалы научно-практической конференции молодых ученых. – 2016. – С. 814–818.*
13. Сысуев Б.Б., Спасов А.А., Митрофанова И.Ю. Обоснование возможности использования офтальмологического спрея бишофита и кислоты глицирризиновой при гнойных инфекциях глаз // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – №1(37). – С. 62–64.*
14. Хаджиева З.Д. и др. Изучение фармакологической активности спрея на основе густого экстракта корня солодки и листьев эвкалипта // *Фундаментальные исследования. – 2013. – №4–5. – С. 1169–1171.*
15. Хаджиева З.Д., Зилфикаров И.Н., Крахмалев И.С. Выбор оптимального состава композиции спрея на основе густого экстракта хлорофиллипта // *Актуальные проблемы медицины. – 2010. – Т. 12. – №22(93). – С. 133–136.*
16. Шумкова М.М., Сергиенко Ф.С., Бахрушина Е.О. Обоснование дизайна фармацевтической разработки спрей-пленок для использования в терапии раневых поверхностей // *Фармацевтическое образо-*

- вание СамГМУ. История, современность, перспективы. – 2021. – С. 151–156.
17. Янкова В.Г. и др. Изучение динамических характеристик распыла дозированного назального спрея ксилометазолина гидрохлорида методом скоростной теневой фотографии // Фармация. – 2015. – №6. – С. 38–41.
 18. Янкова В.Г. и др. Изучение дисперсного состава капель дозированного назального спрея ксилометазолина гидрохлорида методом теневой фотографии // Фармация. – 2015. – №5. – С. 29–33.
 19. Янкова В.Г. и др. Использование объемной имитационной модели как способ оценки эффективной дозы назальных спреев оксиметазолина // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14. – №4. – С. 94–98.
 20. Янкова В.Г. и др. Разработка имитационных моделей для оценки качества распыления лекарственной формы «назальный дозированный спрей» ксилометазолина гидрохлорида // Фармация. – 2015. – №3. – С. 29–32.
 21. Патент Российской Федерации на изобретение RU 2 376 010 С2. Косметические спреи: №2007101517/15: заяв. 27.07.2008: опубл. 20.12.2009 / Коксон Э.Ч., Ширмур Т.Э., Кьютей С.М. – 17 с.
 22. Петров Е.С. и др. Разработка спрея – лекарственной формы для лечения сердечно-сосудистых заболеваний на основе производных 5-бромникотиновой кислоты // Вестник Технологического университета. – 2019. – Т. 22. – №8. – С. 90–94.
 23. Флюрик Е.А., Бондаренко Ж.В., Валовень Н.В. Получение настойки из ягод голубики высокорослой и исследование ее влияния на свойства косметической эмульсии // Известия высших учебных заведений. Лесной журнал. – 2018. – №6(366). – С. 160–171.
 24. Кудасова Д.Е. и др. Микрокапсулирование биологически активных веществ методом двойных эмульсий // Современные научные исследования и разработки. – 2018. – №9. – С. 188–191.
 25. Патент Российской Федерации на изобретение RU 2 732 429 С2. Устройство распыления назального спрея: №2017109412: заяв. 21.03.2017: опубл. 16.09.2020 / Фельдман Й., Примор Н. – 15 с.
 26. Иванов Б. и др. Теория распыливания жидкости форсунками // Вестник Казанского государственного аграрного университета. – 2019. – Т. 53. – №2. – С. 95–99.
 27. Анурова М.Н. и др. Изучение осмотической активности офтальмологических гелей // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – №3. – С. 30–34.
 28. Загорулько Е.Ю., Теслев А.А. Способы определения характеристик распыления спреев // Инновации в здоровье нации. – 2018. – С. 128–131.
 29. Ложкин Ю.А. и др. Анализ дисперсного состава и динамических характеристик распыла аэрозольно-спрейных форм препаратов для горла // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т. 11. – №6. – С. 30–35.
 30. Патент Российской Федерации на изобретение RU 2 652 296 С2. Композиция назальной вакцины против гриппа: №2015130634: заяв. 23.10.2013: опубл. 25.04.2018 / Хасегава Х., Сузуки Т., Аинаи А., Камисита Т., Миязаки Т. – 15 с.
 31. Карпищенко С.А. и др. Топическая антимикробная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух // РМЖ. – 2020. – Т. 28. – №5. – С. 26–30.
 32. Гордеев Е.Ю. Создание цифровой модели носовых путей для улучшенной доставки препарата // Состояние и перспективы развития современной науки по направлению «Биотехнические системы и технологии». – 2021. – С. 296–305.
 33. Jokicevic K. et al. Probiotic nasal spray development by spray drying // European Journal of

- Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2021. – V. 159. – P. 211–220. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.11.008>
34. Кинев М.Ю. Фармацевтический рынок упаковки для аэрозолей и спреев: требования к ней, представленные в фармако-
неях / М.Ю. Кинев, А.Ю. Петров, О.А. Дудорова // *Фармация*. – 2020. – Т. 69. – №5. – С. 12–17.
35. Губин М.М. Сравнительный анализ лекарственных форм: спрей и аэрозоль / М.М. Губин, Г.В. Азметова // *Фармация*. – 2008. – №7. – С. 40–48.
-
-

SPRAYS – PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT DESIGN (REVIEW)

A.S. Gulenkov, P.G. Mizina

All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

The publication reviews quality indicators of various medicinal sprays included in the Russian Pharmacopeia (14th Edn). The authors compiled a list of 26 indicators used in the design and development of sprays and constructed a scheme “spray design and development” for use in research laboratories and higher education institutions for the training of pharmacists and chemists.

Keywords: medicinal sprays, pharmaceutical sprays, spray jet, study design, static spray pattern, spray angle