Назальні краплі та спреї: регламентовані, медико-біологічні та критичні показники якості лікарських форм

Андрюкова Л.М., Фетісова О.Г., Яковенко В.К., Русанова С.В., Сокуренко І.А.

Кафедра промислової фармації та економіки,
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації,
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

Потреба в назальних препаратах постійно зростає, незважаючи на те, що в номенклатурі лікарських засобів вони займають невелику частину. Це пов'язано як з погіршенням екологічної обстановки в світі, поширенням вірусних інфекцій, і як наслідок - підвищення захворювань верхніх дихальних шляхів, що потребує необхідності розробки заходів профілактики і лікування даних захворювань на початкових стадіях і при хронічних процесах, так і створенням нових лікарських препаратів (ЛП) системної дії з назальним шляхом введення.

У переліку назальних лікарських форм (ЛФ) найпоширенішими залишаються недозовані назальні краплі та спреї в багатодозових контейнерах, про що говорять мільйонні об'єми їх реалізації.

Для того, щоб ЛЗ виконував своє функціональне призначення, був якісним, безпечним та ефективним на всіх етапах його життєвого циклу, він повинен бути розроблений, вироблений і проконтрольований у відповідності з існуючими вимогами. Стосовно фармацевтичної розробки (ФР) ЛП, що є ключовим етапом життєвого циклу, це досягається застосуванням сучасних наукових підходів, які базуються на наукових принципах, плануванні та оцінці ризиків. Розуміння і вміння застосовувати ці підходи як в цілому, так і окремих їх складових, надають розробнику можливість створити ЛП з належними характеристиками. Одним з таких сучасних підходів є підхід «Якість шляхом розробки», який поряд з іншими передбачає виконання такого елементу, як визначення потенційних критичних показників якості ЛП (фізична, хімічна, біологічна чи мікробіологічна властивість або характеристика, яка для забезпечення необхідної якості продукції має знаходитися у відповідних межах, відповідному діапазоні або мати відповідний розподіл), які визначають на підставі цільового профілю якості препарату з використанням наявних наукових знань і досвіду. Для визначення цільового профілю якості поряд з іншим потрібно знати нормовані і медико-біологічні показники якості перш за все для лікарської форми. А далі на їх основі визначити критичні показники якості ЛФ, які можуть бути взяти за основу при визначені критичних показників якості конкретного ЛП.

Метою наших досліджень стало визначення критичних показників якості лікарських форм назальні краплі і спреї у багатодозових контейнерах.

Для вирішення наукової задачі в дослідженнях проводили аналіз і оцінку вимог різних нормативних документів (визначення нормативних показників, інформації з наукових публікацій (медико-біологічні показники), а також

застосування наявних наукових знань та багаторічного досвіду практичної роботи з ФР назальних крапель і спреїв (управління знаннями).

Загальні підходи до фармацевтичної розробки ЛП наведені в Настанові СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Фармацевтична розробка (ICH Q8)». Для деяких ЛФ, розробка та стандартизація яких є досить складною науковою проблемою і вимагає специфічних методичних підходів, рекомендації наведені також в окремих настановах. Для назальних ЛП таким документом є Настанова з фармацевтичної якості препаратів для інгаляції та назальних препаратів СТ-Н МОЗУ 42-3.8:2013. В цьому документі описані специфічні для препаратів для інгаляції і назальних препаратів випробування, необхідні для проведення ФР і для включення в специфікацію.

Нормовані показники якості назальних крапель та спреїв, як і інших ЛФ, наведені у відповідних монографіях ДФУ та інших провідних фармакопей світу, настановах з якості, наприклад, в Настанові СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004 «Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності».

Згідно проаналізованих документів нормованими показниками якості назальних крапель і спреїв у вигляді водних розчинів в багатодозових контейнерах є: опис, ідентифікація, прозорість, кольоровість, pH, супровідні домішки, кількісний вміст діючої речовини; середня доза, що доставляється; однорідність дози, що доставляється; мікробіологічна чистота; стерильність (для стерильних); кількісний вміст консервантів, в’язкість (при необхідності).

Медико-біологічні показники визначають на підставі накопичених наукових знань, аналізу різних наукових публікацій щодо впливу назальних ЛП з різними фізико-хімічними показниками на патологічний і фізіологічний стан носової порожнини, яка бере участь у функціях дихання, захисту, резонансу голосу та інш. Забезпечення транспортної функції миготливого епітелію респіраторної оболонка, яка вистилає носову порожнину, є основоположним для досягнення відповідності назальних препаратів анатомо-фізіологічним особливостям шляху введення. З фізіологічної точки зору гідрофільні назальні каплі і спреї є найбільш прийнятними для носової порожнини. Для нормального функціонування миготливого епітелію важливу роль надають осмолярність і pH назальних розчинів. Розмір розпилених краплинок має бути таким, щоб забезпечувати їх осадження у носовій порожнині. Більшість розпилюючих назальних клапанів утворюють краплі розміром від 20 мкм до 120 мкм.

Використання для запланованої мети значного об’єму знань, що включають раніш відомі знання, та є загальнодоступним набутком, а також знання розробників ЛФ (теоретична підготовка та практичний досвід) дозволило визначити наступні критичні показники якості для назальних крапель і спреїв: осмолярність, pH, розмір розпилених краплинок, в’язкість (якщо препарат в'язкий), гідрофільність розчинника.

Таким чином, на основі проведених досліджень визначений загальний перелік показників якості ЛФ назальні краплі та спреї, який може бути застосований як базовий для обґрунтування цільового профілю якості ЛП та критичних показників якості в залежності від його терапевтичного призначення.