

УДК 615.233:615.451.3:658.562

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

*Національний фармацевтичний університет***ВИЗНАЧЕННЯ КРИТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ – НАЗАЛЬНІ КРАПЛІ ТА СПРЕЇ – В БАГАТОДОЗОВИХ КОНТЕЙНЕРАХ**

Для лікарських форм назальні краплі та недозовані спреї визначено загальний перелік показників якості та критерії їх прийнятності, які є основою для розробки цільового профілю якості назальних крапель та спреїв з конкретною фармакологічною дією, обґрунтовані потенційні критичні показники якості.

Ключові слова: показники якості; потенційні критичні показники якості; фармацевтична розробка; назальні краплі та спреї

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

В останні роки спостерігається тенденція до збільшення номенклатури назальних лікарських засобів (ЛЗ). Погіршення екологічної обстановки в світі, поширення вірусних інфекцій і як наслідок – збільшення кількості захворювань верхніх дихальних шляхів приводять до зростання потреби в назальних ЛЗ. Це висуває необхідність розробки ЛЗ для профілактики і лікування даних захворювань як на початкових стадіях, так і при хронічних процесах. Зростання потреби в назальних ЛЗ також пов'язано з дослідженнями, завдяки яким стало можливим для препаратів системної дії різних фармако-терапевтичних груп змінити шлях введення на інтраназальний, що має низку значних переваг у порівнянні з традиційними для даних ЛЗ шляхами введення, або створення нових лікарських препаратів (ЛП) системної дії у формі дозованих назальних спреїв. Це пов'язано з фізіологічними особливостями слизової носа, епітелій якої пронизаний мережею кровоносних і лімфатичних судин, що забезпечує лікарській речовині велику сорбційну поверхню і прямий шлях до системного кровотоку. Такі ЛП мають ряд переваг, які полягають у відсутності перетворення лікарської речовини в шлунково-кишковому тракті, швидкості розвитку системної дії, відсутності ефекту «першого проходження крізь печінку» та ін. В якості прикладу препаратів з інтраназальним шляхом введення, що вже створені або знаходяться на різних етапах до-

слідження, можна навести назальні спреї для лікування таких захворювань як мігрень, зокрема і у дітей віком від 12 років [5, 15], при гострому больовому синдромі [1], для надання невідкладної допомоги при інтоксикаціях наркотичними анальгетиками [4], для анестезії в стоматології [3] тощо.

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. Це стосується усіх ЛП, що застосовуються для профілактики і лікування захворювань у людини. Базовим етапом, на якому враховуються всі необхідні вимоги до ЛП, є фармацевтична розробка (ФР), правильне проведення якої передбачає наукове планування, наявність наукового досвіду і відповідних знань у розробників. Розуміння як всього процесу розробки в цілому, так і окремих її складових і вміння використовувати ці знання надають розробнику ЛП можливість створити якісний, безпечний та ефективний препарат.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ПУБЛІКАЦІЙ

З моменту виходу в Україні Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)» питання фармацевтичної розробки добре висвітлювалось у науковій вітчизняній літературі. Публікації присвячені як загальним питанням ФР, її складовим, так і конкретизованим питанням при створенні окремих лікарських форм (ЛФ), як наприклад в [8, 9].

© Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Русанова С. В., Яковенко В. К., 2016

Проте публікації вітчизняних науковців, присвячені застосуванню до ФР системного наукового підходу «Якість шляхом розробки» (Qbd), що наведений в частині II документа ІСН Q8 «Фармацевтична розробка» [17] та в гармонізованій з ним Настанові СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 [10], яка надає роз'яснення основних концепцій, викладених у частині I цієї настанови, зустрічаються рідко і в своїй більшості присвячені застосуванню окремих елементів підходу Qbd, наприклад, як в [2, 7]. Даний сучасний підхід ґрунтується на надійних наукових даних і оцінці ризиків, пов'язаних з якістю. Поряд з оцінкою ризиків в основу цього підходу покладено також визначення критичних складових – потенційних критичних показників якості ЛП; критичних показників якості лікарської речовини, допоміжних речовин; визначення характеристик матеріалів та параметрів процесу, що можуть впливати на критичні показники якості ЛП; визначення функціональних взаємозв'язків, що пов'язують характеристики матеріалів та параметри процесу з критичними показниками якості продукції. З цих питань зустрічаються роботи лише окремих науковців, наприклад [8, 9].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

При проведенні огляду літератури з питань застосування наукового підходу Qbd або окремих його елементів до розробки назальних ЛП нами не було знайдено публікацій, які б висвітлювали питання, яким присвячена дана стаття, що не дає можливості оцінити результати таких досліджень.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

З урахуванням визначеної вище актуальності зазначеного питання і стану наукових публікацій мета нашої роботи полягала у визначенні потенційних критичних показників якості недозованих назальних крапель і спреїв – найбільш розповсюджених лікарських форм серед назальних ЛЗ, що здійснено за допомогою застосування наукових знань та багаторічного досвіду практичної роботи з фармацевтичної розробки ЛП.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цільовий профіль якості ЛП – це очікуваний набір показників якості, який в ідеалі буде досягнутий для забезпечення необхідної якості ЛП з урахуванням його безпеки та ефективності [10]. Саме цей етап є початковим етапом досліджень при ФР, на підставі якого визначають потенційні критичні показники якості ЛП. Критичні показники якості – це 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 [10]. Ці показники пов'язані з лікарською речовиною, допоміжними речовинами, проміжною продукцією та ЛП. Як для різних ЛФ, так і для ЛП в межах однієї ЛФ потенційні критичні показники якості можуть відрізнятися і мають свої особливості. Процес їх визначення є відповідальною стадією, бо критичність прямо пов'язана з ризиком і переважно заснована на тяжкості шкоди. Отже обґрунтоване визначення потенційних критичних показників якості дозволить на етапі ФР спланувати якість ЛП, забезпечити її при трансфері технології та впродовж усього його життєвого циклу.

Для обґрунтування цільового профілю якості ЛП, перш за все, потрібно мати визначений перелік критеріїв якості для ЛФ, яка передбачається для цього ЛП. На основі цих критеріїв в подальшому можуть бути визначені потенційні критичні показники якості ЛП. Загальний перелік критеріїв якості включає нормовані та медико-біологічні показники якості.

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 лікарських препаратів, зокрема назальних крапель і спреїв.

Загальні підходи до фармацевтичної розробки ЛП наведені в [10]. 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 [11]. В цьому документі описані специфічні для препаратів для інгаляції і назальних препаратів випробування, необхідні для проведення ФР і для включення в специфікацію.

Об'єктами наших досліджень обрані такі лікарські форми, як недозовані назальні краплі і спреї у вигляді розчинів в багатовдозових контейнерах, які у переліку назальних ЛЗ залишаються найбільш розповсюдженими, про що свідчать мільйонні об'єми їх реалізації. Згідно з Державною фармакопеею України [6] назальні краплі та рідкі спреї являють собою розчини, емульсії або суспензії, призначені для закапування або вприскування в носові порожнини. Звичайно вони ви-

пускаються у багатодозових контейнерах, споряджених підхожою насадкою. Відрізняються недозовані назальні краплі від назальних спреїв системою доставки в носову порожнину: краплі – з контейнера за допомогою піпетки або крапельниці, спреї – з контейнера розпилювальним пристроєм або з контейнерів під тиском, споряджених підхожою насадкою.

Нормовані показники якості назальних крапель та спреїв, як і інших ЛФ, а також ряду конкретних ЛП 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» [12]. Необхідно зазначити, що в переліку назальних ЛФ, для яких наведені показники якості, що необхідно враховувати при ФР та контролі ЛП, не зазначені недозовані спреї. Як вказано вище, для цієї ЛФ показники якості будуть такі ж, що і для назальних крапель.

Згідно з проаналізованими документами при ФР назальних крапель і спреїв у вигляді розчинів у багатодозових контейнерах необхідно проводити такі дослідження: обґрунтування мінімального наповнення; речовини, що екстрагуються/виділяються; вимоги до очищення; стійкість; розробка пристрою доставки; ефективність консервантів (якщо є консервант). Слід надати повну характеристику препарату в плані розподілу часток/крапель за розмірами. Має бути доведено, що осадження препарату відбувається в порожнині носа (тобто, шляхом демонстрації того, що переважна більшість часток/крапель має розмір понад 10 мкм [12]. Крім того, для генериків у формі назальних спреїв і крапель слід порівняти дозу, що доставляється, з дозою референтного препарату [11].

Нормованими показниками якості назальних крапель і спреїв у вигляді розчинів у багатодозових контейнерах, які підлягають контролю, є: описання, ідентифікація, прозорість, кольоровість, рН, супровідні домішки, кількісний вміст діючої речовини; середня доза, що доставляється; однорідність дози, що доставляється; мікробіологічна чистота; стерильність (для стерильних); кількісний вміст консервантів, антиоксидантів; в'язкість (при необхідності); пакування та його вміст, умови та термін зберігання [6, 11, 12].

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 ін. Ці показники можуть входити до переліку обов'язкових до

контролю показників або їх необхідно враховувати тільки при ФР препарату. Респіраторна оболонка, яка вистилає носову порожнину, покрита одношаровим багаторядним миготливим епітелієм, основним структурним елементом якого є війчасті клітини. Наскільки це можливо, лікарські засоби для ринології не повинні порушувати захисну функцію слизової носа, так як на регенерацію епітелію потрібен тиждень, а на відновлення відмерлих вій – три місяці [16]. Збереження транспортної функції миготливого епітелію є основоположним для досягнення відповідності назальних препаратів анатомо-фізіологічним особливостям шляху введення. З фізіологічної точки зору гідрофільні назальні краплі та спреї є найбільш прийнятними для носової порожнини, так як практично не порушують функцію руху війок на відміну від олійних розчинів, які, змішуючись із слизом, не досягають повного контакту зі слизовою оболонкою носа. Для нормального функціонування миготливого епітелію важливу роль відіграють також осмолярність і рН назальних розчинів. Найбільш сприятливі для носової порожнини препарати з осмолярністю, що відповідає концентраціям розчинів натрію хлориду 0,5-4 %. Забезпечують комфортність у застосуванні розчини з рН 6,5-8 [16]. На рух війок впливають також діючі та допоміжні речовини, що визначається в кожному окремому випадку експериментально.

Для ефективної доставки ліків розмір розпилюваних краплинок має бути таким, щоб забезпечувати їх осадження у носовій порожнині. Переважна більшість часток/крапель повинна мати розмір понад 10 мкм [6, 11]. Якщо краплі розміром менше 10 мкм, вони можуть потрапити в легені і осісти в них. Існуючі розпилювальні клапани дозволяють отримати краплі розміром 20-120 мкм [14].

Спираючись на аналіз та оцінювання даних різних нормативних документів та інформаційних джерел, можна запропонувати узагальнюючий перелік основних вимог до назальних крапель і спреїв у багатодозових контейнерах. Величини та критерії прийнятності показників наведені в табл. 1.

Показники якості назальних крапель і спреїв водночас можуть виконувати різне функціональне призначення: терапевтичну дію, стабільність, комфортність при застосуванні, як, наприклад, рН розчину визначає стабільність препарату, терапевтичну дію і комфортність у застосуванні і належати як до групи нормованих, так і до групи медико-біологічних показників. При визначенні критичних показників якості ЛФ необхідно враховувати вплив показника на функціональне призначення і те, що будь-яке відхилення показ-

Таблиця 1

ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ І КРИТЕРІЇ ПРИЙНЯТНОСТІ НАЗАЛЬНИХ КРАПЕЛЬ ТА СПРЕЇВ, ЯКІ НЕОБХІДНО ВРАХОВУВАТИ І КОНТРОЛЮВАТИ ПРИ РОЗРОБЦІ ТА ВИРОБНИЦТВІ

Встановлена вимога щодо якості	Регламентовані показники якості, нормативний документ	Критерії прийнятності показників якості
Описання	Розчини, призначені для закапування або вприскування в носові порожнини згідно з ДФУ	Згідно з МКЯ на конкретний ЛП
Прозорість	Повинен бути практично прозорим, згідно з ДФУ	Згідно з МКЯ на конкретний ЛП
Кольоровість	Згідно з МКЯ на конкретний ЛП	Згідно з МКЯ на конкретний ЛП
Ідентифікація	Згідно з МКЯ на конкретний ЛП	Згідно з МКЯ на конкретний ЛП
pH	Згідно з МКЯ на конкретний ЛП	Від 6,5 до 8,0 [6, 16]
Осмолярність / осмоляльність	Ізотонічність по NaCl	Ізотонічність по NaCl (0,5-4,0) % [13], що відповідає розрахунковій осмолярності 170-1370 мосмоль/л
Супровідні домішки	Контроль	Згідно з МКЯ на конкретний ЛП
В'язкість (для в'язких ЛП)	Згідно з МКЯ на конкретний ЛП	Згідно з МКЯ на конкретний ЛП
Мікробіологічна чистота	Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10^2 мікроорганізмів (аеробних бактерій і грибів сумарно) у мл, згідно з ДФУ	Згідно з ДФУ
Стерильність (для стерильних ЛП)	Повинен бути стерильним, згідно з ДФУ	Повинен бути стерильним
Кількісний вміст ЛР	100 %	90-110/95-105 % [6, 13]
Кількісний вміст антимікробних консервантів, антиоксидантів та ін. ДР	100 % [6]	90-110 % [6, 13]
Первинне пакування	У контейнерах з розпилювальним пристроєм або у контейнерах під тиском, споряджених піджою насадкою, а також дозуючим клапаном або без нього, згідно з ДФУ. Для стерильних ЛП – у стерильних повітронепроникних контейнерах з контролем першого розкриття	Згідно з ДФУ і МКЯ
Розмір розпиленних краплинок*	Має бути таким, щоб забезпечувати їх осадження у носовій порожнині, розмір понад 10 мкм [6, 11]	Згідно з ДФУ і МКЯ
Середня доза, що доставляється*	Розмір дози – згідно з фармакологічними дослідженнями, даними ФР, дозами референтного ЛП	Прийнятними є межі ± 15 % від кількості, зазначеної у маркуванні
Умови зберігання	Згідно з [13]	Згідно з МКЯ на конкретний ЛП

* – для недозованих ЛП в багатодозових контейнерах встановлювати при ФР ЛП.

Таблиця 2

ПЕРЕЛІК ПОТЕНЦІЙНИХ КРИТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ЛФ – НАЗАЛЬНІ КРАПЛІ ТА СПРЕЇ

Критичні показники якості	Вплив на	Наслідки
pH	стабільність, терапевтичну дію, комфортність при застосуванні	Відсутність необхідної терапевтичної дії
Осмоляльність	комфортність при застосуванні, для окремих – терапевтичну дію	Відсутність необхідної терапевтичної дії
Мікробіологічна чистота	мікробіологічну стабільність при застосуванні	Інфікування, сепсис
В'язкість (для окремих ЛП)	терапевтичну дію, комфортність при застосуванні, стабільність	Відсутність необхідної терапевтичної дії
Розмір розпиленних краплинок	появу небажаних ефектів (попадання і осідання в легенях)	Якість життя
Кількісний вміст ЛР	стабільність при зберіганні та застосуванні ЛП, терапевтичну дію, токсичність	Відсутність необхідної терапевтичної дії (якість життя)
Кількісний вміст антимікробних консервантів, антиоксидантів та інших нормованих ДР	мікробіологічну стабільність при зберіганні та застосуванні ЛП, необхідну ефективність антимікробної дії консерванту, токсичність	Інфікування

ника від встановлених меж прийнятності може чинити негативний вплив на слизову оболонку носової порожнини і якість лікування. Отже, результати оцінки кожної характеристики якості з врахуванням її можливого негативного впливу на ефективність і безпеку ЛПП дозволяють визначити критичні показники якості з критеріями прийнятності як для регламентованого показника якості.

Використання для вирішення запланованої мети значного об'єму знань та інформації, що включають раніше відомі загальнодоступні знання, а також знання розробників ЛФ (теоретична підготовка та практичний досвід), дозволило визначити наступні потенційні критичні показники якості для назальних крапель і спреїв, які необхідно враховувати при ФР та трансфері ЛПП: рН, осмолярність, розмір розпиленних краплинок, в'язкість (якщо препарат в'язкий), гідрофільність розчинника (враховувати при ФР ЛПП), кількісний вміст ЛР, супровідні домішки, мікробіологічна чистота, стерильність (для стерильних). Приклад впливу цих показників на різні аспекти якості та наслідки їх дії наведено в табл. 2.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

На основі систематизації накопиченої наукової інформації та наукових знань визначений перелік вимог з критеріями прийнятності до якості лікарських форм назальні краплі та недозовані спреї, що може бути застосований на етапі ФР як базовий для обґрунтування цільового профілю якості та критичних показників якості конкретного ЛПП в залежності від його терапевтичного призначення, які враховують при трансфері технології та на подальших етапах життєвого циклу.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Австралийская разработка назального спрея для купирования болевых ощущений во время родов. Режим доступа: <http://medi.travel/avstraliyskaya-razrabotka-nazalnogo-spreya-dlya-kupirovaniya-bolevyih-oschuscheniy-vo-vremya-rodov/>
2. Андрюкова Л. М. Визначення критичних показників якості лікарської форми очні краплі / Л. М. Андрюкова, О. Г. Фетісова, О. М. Якубчук, С. М. Коваленко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – № 6. – С. 4-9.
3. Анестезия без иглы – назальный спрей. Режим доступа: <http://www.ardent.spb.ru/novosti/anesteziya-bez-igly-nazalnoy-sprey>
4. В США одобрен назальный спрей с налосконом. Режим доступа: <http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=67451>
5. В США одобрен спрей для лечения мигрени у детей. Режим доступа: http://medpharmconnect.com/News/Pharma_RD_News/20468.htm
6. Державна фармакопея України: в 3-х т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
7. Добровольний О. О. Застосування традиційного та системного підходів до визначення оптимальних технологічних параметрів у процесі розробки комбінованого рослинного препарату / О. О. Добровольний, Т. В. Крутських, Ю. О. Слободянюк, А. С. Шаламай // Матер. VI наук.-практ. конф. за міжнародною участю «Управління якістю в фармації», Харків, 2012. – С. 61-62.
8. Ляпунов Н. А. Методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов в Украине / Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая // Фармація. – 2013. – № 7. – С. 44-49.
9. Ляпунов Н. А. Мягкие лекарственные средства: фармацевтическая разработка и трансфер технологии / [Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, И. А. Зинченко и др.] // Фармац. отрасль. – 2014. – № 5 (46). – С. 22-33.
10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). – К.: МОЗ України, 2011. – 42 с.
11. Настанова СТ-Н МОЗУ 423.8:2013. Лікарські засоби. Фармацевтична якість препаратів для інгаляції та назальних препаратів / О. Безугла, М. Ляпунов, О. Соловйов. – К.: МОЗ України. – 2013. – 52 с.
12. Настанова 42-3.2:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності / [М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін.]. – К.: МОЗ України, 2004. – 38 с.
13. Настанова 42-3.3:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності / [В. Георгієвський, М. Ляпунов, О. Безугла та ін.]. – К.: МОЗ України, 2004.
14. Новые разработки для анализа размеров частиц фармацевтических спреев и аэрозолей // Фармац. отрасль. – 2013. – апрель № 2 (37). – С. 72-75.
15. Разработан новый лекарственный препарат от мигрени в виде назального спрея. Режим доступа: <http://artoks.ru/razrabotan-povyj-lekarstvennyj-preparat-ot-migreni-v-vidе-nazalnogo-spreya.htm>

16. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева. – Х.: РИРЕГ, 2000. – Т. 2. – 784 с.

17. ЕМЕА/СНМР/167068/2004 – ICH. – Part I: Note for Guidance on Pharmaceutical Deve-

lopment (ICH Topic Q 8 (R2) Pharmaceutical Development). – Part II: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 Annex Pharmaceutical Development), June 2009. – P. 138.

УДК 615.233:615.451.3:658.562

Л. Н. Андрюкова, Е. Г. Фетисова, С. В. Русанова, В. К. Яковенко

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ – НАЗАЛЬНЫЕ КАПЛИ И СПРЕИ – В МНОГОДОЗОВЫХ КОНТЕЙНЕРАХ

Для лекарственных форм назальные капли и недозированные спреи определен общий перечень показателей качества и критерии их приемлемости, которые могут быть использованы как базовые для разработки целевого профиля качества назальных капель и спреев с конкретным фармакологическим действием, обоснованы потенциальные критические показатели качества.

Ключевые слова: показатели качества; потенциальные критические показатели качества; фармацевтическая разработка; назальные капли и спреи

UDC 615.233:615.451.3:658.562

L. N. Andryukova, E. G. Fetisova, S. V. Rusanova, V. K. Yakovenko

DETERMINATION OF CRITICAL QUALITY ATTRIBUTES FOR MEDICINAL FORM OF NASAL DROPS AND SPRAYS IN THE MULTI-DOSE CONTAINERS

For dosage forms of nasal drops and sprays the general list of quality attributes and the acceptance limits that may be used as base for development of the quality target profile for nasal drops and sprays with specific pharmacological action have been identified as well as the potential critical quality attributes have been substantiated.

Key words: quality attributes; potential critical quality attributes; pharmaceutical development; nasal drops and sprays

Адреса для листування:

61001, м. Харків,

майдан Захисників України, 17.

Тел. (057) 757-55-49.

E-mail: promek-ipksf@nuph.edu.ua,

pphe_sp@zt.kharkov.ua.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 02.06.2016 р.