

ПРИХОДЬКО ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

**КОМПЛЕКСНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА
ИНГАЛЯЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ
РИАМИЛОВИРА**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств
3.4.3. Организация фармацевтического дела

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата фармацевтических наук

Москва –2025

Диссертационная работа выполнена на кафедре фармацевтических дисциплин Института фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Петров Александр Юрьевич

доктор фармацевтических наук, профессор

Кныш Ольга Ивановна

доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Алексеев Константин Викторович

доктор фармацевтических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории технологии лекарственных препаратов, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

Сысуев Борис Борисович

доктор фармацевтических наук, профессор, руководитель биофармацевтического направления, Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Евразийская академия надлежащих практик»,

Лаврентьева Лариса Ивановна доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой управления и экономики фармации, Институт фармации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» февраля 2025 года в ____ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.020 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая д. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Электронная версия диссертации, автореферат и объявление о защите диссертации размещены на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ (<http://vak.ed.gov.ru/>) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet>

Автореферат разослан « ____ » января 2025 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.020

доктор фармацевтических наук, профессор

В.В. Дорофеева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. На сегодняшний день одной из важных целей государственной политики Российской Федерации (РФ) является разработка и производство качественных, эффективных и безопасных отечественных лекарственных препаратов (ЛП). В рамках «Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 года» (Распоряжение Правительства РФ №1495-р от 7 июня 2023 года) актуальным является увеличение объема производства отечественных ЛП в 2 раза и налаживание одного из главных трендов отечественной экономики - импортозамещение в данном сегменте.

Ежегодно такие инфекционные заболевания как острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп занимают лидирующую позицию среди социально значимых болезней. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) из 20% зараженных данными заболеваниями умирают до 650 тысяч человек. Также важно отметить, что в период с 2019 по 2023 год новая коронавирусная инфекция (COVID-19, SARS-CoV-2) стала одной из самых серьезных и глобальных вызовов для здравоохранения всех стран мира. В настоящее время зафиксировано около 235 тысяч генных последовательностей вируса SARS-CoV-2. Общая заболеваемость COVID-19 в мире составляет 27% всего населения, только за 2021 год от данного заболевания скончалось около 13,3 млн человек. В России ОРВИ и гриппом ежегодно заболевают до 30% населения, что составляет до 43 млн. случаев, COVID-19 переносит около 6% населения (9 млн. случаев). Специалисты сферы здравоохранения отмечают, что вспышки данными заболеваниями возникают практически каждый год, они приводят к эпидемиям, а также вызывают различные бактериальные или вирусные осложнения, которые могут затрагивать практически все жизненно-важные системы организма.

На фармацевтическом рынке представлено огромное разнообразие ЛП и их лекарственных форм (ЛФ), применяемых для лечения ОРВИ, гриппа и COVID-19. Препараты, используемые для лечения и профилактики данных заболеваний, насчитывают около 15 ЛФ и более 100 активных фармацевтических субстанций (АФС), но значительная часть из них производится и выпускается в зарубежных странах, в связи с чем, некоторые ЛП стали недоступны для отечественного потребителя, прекратилась поставка многих импортных препаратов, а также ценовой диапазон их стал выше. Поэтому актуальной задачей на сегодняшний день является разработка отечественных противовирусных ЛП в различных ЛФ и дозировках.

В 2014 году был зарегистрирован новый отечественный противовирусный ЛП Риамилловир (Триазавирин®) в виде ЛФ - капсулы для перорального применения 250 мг (регистрационный № ЛП-002604). Препарат хорошо проявил себя при борьбе с вирусными инфекциями, а также был рекомендован для профилактики и лечения COVID-19.

Известно, что ОРВИ, грипп и COVID-19 имеют общий механизм передачи вируса, заболевания распространяются воздушно-капельным путем, выделение вируса происходит со слюной и мокротой (при кашле, чихании, разговоре), который в виде мелкого аэрозоля распространяется в воздухе и вдыхается другими людьми. Вполне закономерно, что для борьбы с данными вирусными заболеваниями необходимо обосновать разработку ингаляционной ЛФ удобной для потребителя, путем проведения маркетинговых исследований рынка противовирусных ЛП, их ассортиментной и ценовой доступности для населения и разработать концентрат для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций с использованием АФС отечественного производства - Риамилловир.

Степень разработанности темы исследования. Маркетинговые исследования рынка противовирусных препаратов, а также исследования по выявлению проблем в сфере обращения ЛС и фармацевтической деятельности отражены в работах многих ученых

(Габоева К.Р., 2013; Деева Э.Г., 2014; Спичак И.В., 2017; Ефимова А.Ю., 2020; Одноров А.И., 2020; Самощенко И.Ф., 2021; Еманова А.М., 2022; Габдулхакова Л.М., 2023). Также, некоторые кандидатские диссертации посвящены разработке состава и технологии получения аэродисперсных ЛФ (Желонкин Н.Н., 2009; Бариев Э.А., 2017; Нефьодова Л.В., 2020; Карпова А.С., 2020; Домнина Ю.М., 2021; Позднякова А.Е., 2021). Данными исследователями разработаны ЛФ налоксона гидрохлорида в виде спрея, назальная композиция для лечения острого риносинусита, противовирусный назальный спрей для терапии хронических болевых синдромов и спрей противоаллергического действия. Киневым М.Ю. были проведены исследования по созданию на основе Риамиловира (Триазавирина®) назального спрея, однако, создаваемый этой ЛФ спектр аэрозольных частиц предназначен преимущественно для орошения носоглотки и действует локально. Поэтому, на сегодняшний день, для лечения нижних дыхательных путей при ОРВИ, гриппе и COVID - 19 является актуальной разработка с использованием отечественной АФС - Риамиловир, в ЛФ, позволяющих создать в очаге поражения высокую концентрацию препарата и добиться быстрого терапевтического эффекта.

Цель диссертационного исследования – провести комплекс фармацевтических исследований по разработке концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций с использованием активной фармацевтической субстанции - Риамиловир.

Для достижения поставленной цели требовалось решить следующие **задачи**:

- проанализировать и обобщить данные литературы о современном состоянии научных исследований в области разработки противовирусных ЛП и их ЛФ в России и за рубежом;
- научно обосновать и разработать программу и направления комплексного фармацевтического исследования по разработке концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций с использованием АФС - Риамиловир;
- провести исследования в области медицинских изделий (ингаляторов, небулайзеров), используемых для создания аэрозолей ЛП в РФ;
- провести маркетинговые исследования рынка противовирусных ЛП (в том числе, оптовый и розничный сегмент регионального рынка), оценить доступность противовирусных ЛП для потребителей Тюменской области и выявить их потребительские предпочтения;
- теоретически и экспериментально обосновать выбор оптимального состава для создания концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций с использованием АФС - Риамиловир;
- разработать технологию получения фармакофорного фрагмента Риамиловира - NH-кислоты Риамиловира;
- разработать лабораторную и опытно-промышленную технологию получения концентрата меглюминовой соли Риамиловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций, предложить методики стандартизации и изучить стабильность концентрата в процессе хранения для установления срока годности;
- выявить и оценить риски в технологии получения концентрата меглюминовой соли Риамиловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций, провести валидацию критических стадий получения и разработать проект спецификации;
- оценить цитотоксичность и противовирусную активность концентрата меглюминовой соли Риамиловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций.

Научная новизна исследования заключается в том, что в результате его проведения впервые:

- определены направления комплексного фармацевтического исследования по разработке концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций с использованием АФС - Риамиловир;
- на основе маркетингового анализа рынка противовирусных ЛП и медицинских изделий (ингаляторов, небулайзеров), изучения физической и экономической доступности для населения ЛП с противовирусным эффектом обоснован выбор ЛФ для лечения и профилактики ОРВИ, гриппа и COVID-19 и рекомендован подбор ингаляторов, небулайзеров для амбулаторного применения;
- предложены основные направления для повышения растворимости АФС - Риамиловир и разработан алгоритм комплексного фармацевтического исследования по созданию жидких высококонцентрированных ЛФ Риамиловира (Триазавирина®) путем получения NH-кислоты Риамиловира и меглюминовой соли Риамиловира;
- доказана структура фармакофорного фрагмента ЛП Риамиловир, выделены и охарактеризованы NH-кислота Риамиловира – АФС для получения раствора меглюминовой соли Риамиловира;
- экспериментально обоснованы вид и концентрация меглюминовой соли Риамиловира при получении концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций;
- проведено масштабирование процесса получения концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций, проведена оценка рисков и превалидационные исследования в опытно-промышленных условиях;
- проведена оценка цитотоксичности и противовирусной активности концентрата меглюминовой соли Риамиловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций.

Приоритет исследований подтверждают патенты «Способ повышения растворимости Триазавирина» № 2810504 от 27.12.2023 г. и «Способ получения высококонцентрированного раствора риамиловира» № 2830367 от 18.11.2024 г.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Теоретическая значимость исследования состоит в разработке новых подходов к комплексному фармацевтическому исследованию по разработке концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций с использованием АФС – Риамиловир.

Практическая значимость исследования заключается в разработке и внедрении результатов в практическую деятельность фармацевтических организаций, научно-исследовательских лабораторий, а также в учебный процесс.

По результатам исследования разработаны и внедрены:

- информационное пособие «Анализ медицинской техники, используемой в РФ для создания мелкодисперсного аэрозоля ЛП» (Тюмень, акт внедрения АО «Мелодия здоровья» от 01.09.2023; Тюмень, акт внедрения АО «Фармация» от 10.06.2024; Омск, акт внедрения АНО ДПО «Сибирская фармацевтическая академия» от 03.06.2024);
- методические рекомендации «Маркетинговые исследования фармацевтического рынка противовирусных ЛП в РФ и ТО» (Тюмень, акт внедрения АО «Мелодия здоровья» от 01.09.2023; акт внедрения АО «Фармация» от 10.06.2024; Омск, акт внедрения АНО ДПО «Сибирская фармацевтическая академия» от 03.06.2024);
- методические рекомендации «Методика способа повышения растворимости Риамиловира (Триазавирина)» (Тюмень, акт внедрения ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России «Лаборатория хроматографии и элементного анализа» от 20.05.2024);
- методические рекомендации «Методика получения высококонцентрированного раствора на основе действующего вещества Риамиловира для инъекций, лиофилизации и аэрозольирования» (Тюмень, акт внедрения ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России «Лаборатория хроматографии и элементного анализа» от 20.05.2024);

- методические рекомендации «Методика количественного анализа меглюминовой соли «Риамиловира» (Тюмень, акт внедрения ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России «Лаборатория хроматографии и элементного анализа» от 20.05.2024);
- информационное пособие «Валидация технологического процесса производства раствора для ингаляций» (Тюмень, акт внедрения ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России «Лаборатория хроматографии и элементного анализа» от 20.05.2024).

Методология и методы исследования. Методология исследования основана на трудах отечественных и зарубежных исследователей в области фармации, биофармации, фармакологии, вирусологии и токсикологии (Киселев О.И., Чупахин О.Н., Навашин С.М., Алексеев К.В., Сысуев Б.Б., Суслина С.Н.).

Использованы общенаучные (описание, наблюдение, сравнение) и междисциплинарные (контент-анализ, математический метод, метод группировки данных, графоаналитический метод, метод ранжирования, метод информационного поиска и компьютерных технологий) методы исследования. Также использовались специальные методы: социологический опрос, АВС-анализ, анализ ассортимента, метод анализа физической доступности, метод анализа экономической доступности, метод изучения распределения аэрозольных частиц по размерам, химический метод и физико-химические методы исследования по изучению растворимости, химическому составу и структуре получаемых соединений включённые в Фармакопею Евразийского экономического союза (ФЕАЭС) и Государственную Фармакопею РФ XV издания (ГФ XV). Обработка результатов исследования проводилась с использованием Microsoft Office Excel (2016).

Объектами стали работники аптечных организаций (АО), потребители противовирусных ЛП, высококачественные АФС и вспомогательные вещества (ВВ).

Предметом исследования стало изучение подходов к созданию ЛП и их реализация с целью разработки концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций.

Положения, выносимые на защиту:

- основные направления комплексного фармацевтического исследования по разработке концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций с использованием АФС - Риамиловир;
- результаты изучения рынка медицинских изделий (ингаляторов, небулайзеров), зарегистрированных в РФ и используемых для создания аэрозолей ЛП;
- результаты маркетинговых исследований фармацевтического рынка противовирусных ЛП в РФ и Тюменской области и потребителей с целью выбора ЛФ и оценки доступности данной группы препаратов населению;
- результаты технологических исследований и научного обоснования по выбору оптимального состава для создания концентрата меглюминовой соли Риамиловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций;
- результаты разработки лабораторной и опытно-промышленной технологии производства концентрата меглюминовой соли Риамиловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций;
- методики стандартизации и нормативные показатели, результаты оценки стабильности концентрата меглюминовой соли Риамиловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций, для установления срока годности;
- результаты исследований по выявлению и оценке рисков в технологии получения концентрата меглюминовой соли Риамиловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций, а также валидации критических стадий получения;
- результаты оценки цитотоксичности и противовирусной активности концентрата меглюминовой соли Риамиловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность полученных результатов определяется применением научных методов исследования, достаточным объёмом используемой информации, подтверждённой выборочной совокупностью изучаемых объектов.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Цифровизация в фармации. Процесс трансформации: оценка и перспективы» (г. Тюмень, 2023 г.); 56-ой, 57-ой, 58-ой Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации» (г. Тюмень, 2022 г., 2023г., 2024г.); Конгрессе «Человек и лекарство. Урал – 2023» (г. Тюмень, 2023 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Современные реалии и пути повышения эффективности обучения по специальности «Фармация» (г. Иркутск, 2024 г.); Всероссийском инновационном форуме с международным участием «Фармация: Шаг в будущее», посвященного 60-летию Института фармации Тюменского государственного медицинского университета (г. Тюмень, 2024 г.), межкафедральном заседании ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (г. Екатеринбург, 2024 г.) и научно-проблемной комиссии «Фармацевтические науки» ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России и (г. Тюмень, 2024 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Предложенные в работе научные и практические решения посвящены разработке технологии получения фармацевтических субстанций и ЛФ, стандартизации и валидации процессов и методик, оптимизации организационных и технологических процессов при разработке и получении ЛС, разработке и совершенствованию научных, методологических и практических принципов систем качества, управлению рисками при изготовлении ЛС, изучению несовместимости ЛС и разработке методов их устранения и соответствуют пп. 2, 5, 7, паспорта специальности 3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств, а также научные положения диссертации направлены на маркетинговые исследования рынка противовирусных ЛП и фармацевтических субстанций, соответствуют пп. 9, 10 паспорта специальности 3.4.3 Организация фармацевтического дела.

Личное участие автора. Автор диссертационной работы активно участвовал во всех этапах исследования, самостоятельно определил цель исследования, а также сформулировал задачи. Диссертантом проводился систематический поиск, сбор и анализ литературных источников, включая нормативно-правовые документы, а также изложены основные результаты и выводы. Личное участие автора над диссертационной работой составило не менее 85%. Автор лично принимал участие в подготовке статей к публикации и апробации диссертационной работы.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 4 - в рецензируемых журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, 2 патента на изобретение - «Способ повышения растворимости Триазавирина» № 2810504 от 27.12.2023 г. и «Способ получения высококонцентрированного раствора риамиловира» № 2830367 от 18.11.2024 г.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, общих выводов, списка сокращений, списка литературы, приложений. Изложена на 208 страницах компьютерного набора, содержит 38 таблиц, 58 рисунков и 9 приложений. Библиографический список включает 191 источник, в т.ч. 32 на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Современное состояние исследований в области разработки противовирусных лекарственных препаратов и их лекарственных форм в России и за рубежом

На основе анализа научной литературы выявлены сходства и различия в механизмах передачи, патогенезе и диагностике ОРВИ, гриппа и COVID-19, что подчеркивает важность дальнейших исследований, направленных на улучшение лекарственной терапии для профилактики и лечения данных вирусных заболеваний. Обзор особенностей фармакотерапии вирусных инфекций позволил определиться с вектором направления исследования и выявить наиболее распространенные противовирусные ЛП для лечения ОРВИ, гриппа и COVID-19.

Проведенный анализ современного состояния исследований в области разработки противовирусных ЛП показал, что в мировой практике ранее не уделялось внимания разработке ингаляционной ЛФ с использованием АФС - Риамиловир, оказывающего противовирусный эффект. Риамиловир (Триазавирин®) имеет широкий спектр действия и эффективность лечения, после применения отсутствуют осложнения заболевания, минимум побочных реакций, оптимальная цена, имеет поддержку врачебного сообщества, а также независим от курсовых разниц и санкционных ограничений ввиду расположения полного цикла производства субстанции и капсульной формы на территории России. Разработка ингаляционной ЛФ с использованием АФС - Риамиловир позволит улучшить биофармацевтические и фармакокинетические свойства субстанции, так как данный путь введения имеет множество преимуществ, включая точное дозирование, равномерное распределение препарата в тканях дыхательных путей, высокую концентрацию препарата в очаге поражения, низкий потенциал гепатотоксичности и побочных эффектов, расширить границы использования Риамиловира и внедрить в отечественную фармацевтическую отрасль.

Анализ рынка ингаляторов, небулайзеров в РФ, применяемых для аэрозольной терапии при вирусных инфекциях, показал, что на рынке РФ присутствует 4 вида (типа) данных медицинских изделий (МИ). Общее количество моделей такого оборудования составляет 58, включая 44 модели компрессорных небулайзеров, 4 модели ультразвуковых небулайзеров, 6 моделей электронно-сетчатых небулайзеров, 4 модели паровых ингаляторов. Определено, что по количеству моделей лидером является фирма-производитель «Med 2000» и составляет 34%. Среди стран производителей наибольший удельный вес по количеству моделей занимает Италия, которая составляет 38%. Анализ всех разновидностей ингаляторов, небулайзеров с учетом принципа действия, медицинского применения и комплектации показал, что каждый из рассмотренных типов данных МИ имеет свои особенности. Анализ МИ (ингаляторов, небулайзеров) по различным техническим показателям, включая средний размер частиц аэрозоля, позволил установить, что наиболее приемлемыми для применения разрабатываемого концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций с использованием АФС – Риамиловир являются компрессорные и ультразвуковые ингаляторы, небулайзеры.

Глава 2. Материалы и методы исследования

Нами предложен терминологический комплекс, применяемый для исследований в области разработки новых и эффективных препаратов для лечения ОРВИ, гриппа и COVID-19.

Разработана программа исследования, которая позволяет структурно и поэтапно достичь поставленной цели диссертационного исследования, а именно, провести комплекс фармацевтических исследований по разработке концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций с использованием АФС - Риамилловир, оказывающего противовирусный эффект в отношении многих штаммов вирусов (рисунок 1).

Объектами исследования выступали работники АО, потребители противовирусных ЛП, а также высококачественные АФС и ВВ.

АФС – Риамилловир (Триазавирин®) – натриевая соль 2-метилтио-6-нитро-7-оксо-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с] [1,2,4] триазина дигидрат - мелко кристаллический порошок желтого или желто-зеленого цвета с молекулярной массой: 287,2 г/моль, ООО «Завод Медсинтез», Россия (ФС-000279-130524).

ВВ – N-метилглукосамин (меглюмин) – ООО «Полисинтез», Россия (CAS № 6284-40-8, P N002809/01-260624). Глицин – ООО «МНПК «Биотики», Россия (CAS № 56-40-6, ФС 001825-221118). Аргинин – ООО «Полисинтез», Россия (CAS № 74-79-3, ФС-000651-160719). Лизина гидрохлорид – Sigma-Aldrich Production GmbH, Швейцария (CAS № 657-27-2). Орнитин – Фламма С.п.А, Италия (ФС 000352-070617). Цистеина гидрохлорид – Sigma-Aldrich Production GmbH, Швейцария (CAS № 52-89-1). Глюкозамина сульфат – Биоиберика С.А, Испания (CAS № 76330-20-6, НД - 42-13752-05). Глутамин – Sigma-Aldrich Production GmbH, Швейцария (CAS № 56-85-9). L-триптофан – Sigma-Aldrich Production GmbH, Швейцария (CAS № 73-22-3). Ацетилцистеин – ОАО «Марбиофарм», Россия. (CAS № 616-91-1, ФС 000318-170212). L-серин – Sigma-Aldrich Production GmbH, Швейцария (CAS № 56-45-1).

Оборудование и приборы: ротационный испаритель – использован для выделения сухого осадка при получении NH-кислотной формы Риамилловира; рН-метр – использован для измерения активности ионов водорода (рН); термостат суховоздушный – применялся при анализе срока годности, полученного концентрата; магнитная мешалка применялась для механического перемешивания веществ в растворе; весы неавтоматического действия – для точного взвешивания используемых в исследовании субстанций; УВИ-спектрофотометр СФ-2000 – использован в методе спектрофотометрии для проведения количественного определения веществ; жидкостный хроматограф «Милихром-А 02 – применялся в методе высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для проведения количественного определения веществ; спектрометр аэрозолей диффузионный ДСА-М использован для определения размера аэрозольных частиц и концентрации; инфракрасный спектрометр ИнфралЮМ ФТ-08 – применен при анализе полученных веществ; ЯМР-спектрометр – позволил определить химическое строение анализируемых веществ; лабораторная реакторная система – использована для изучения переноса технологии получения раствора с лабораторного уровня на опытно-промышленный; автоматическая машина для розлива – применялась для розлива концентрата во флаконы.

Концентрация раствора выражалась в массо-массовой процентной концентрации.

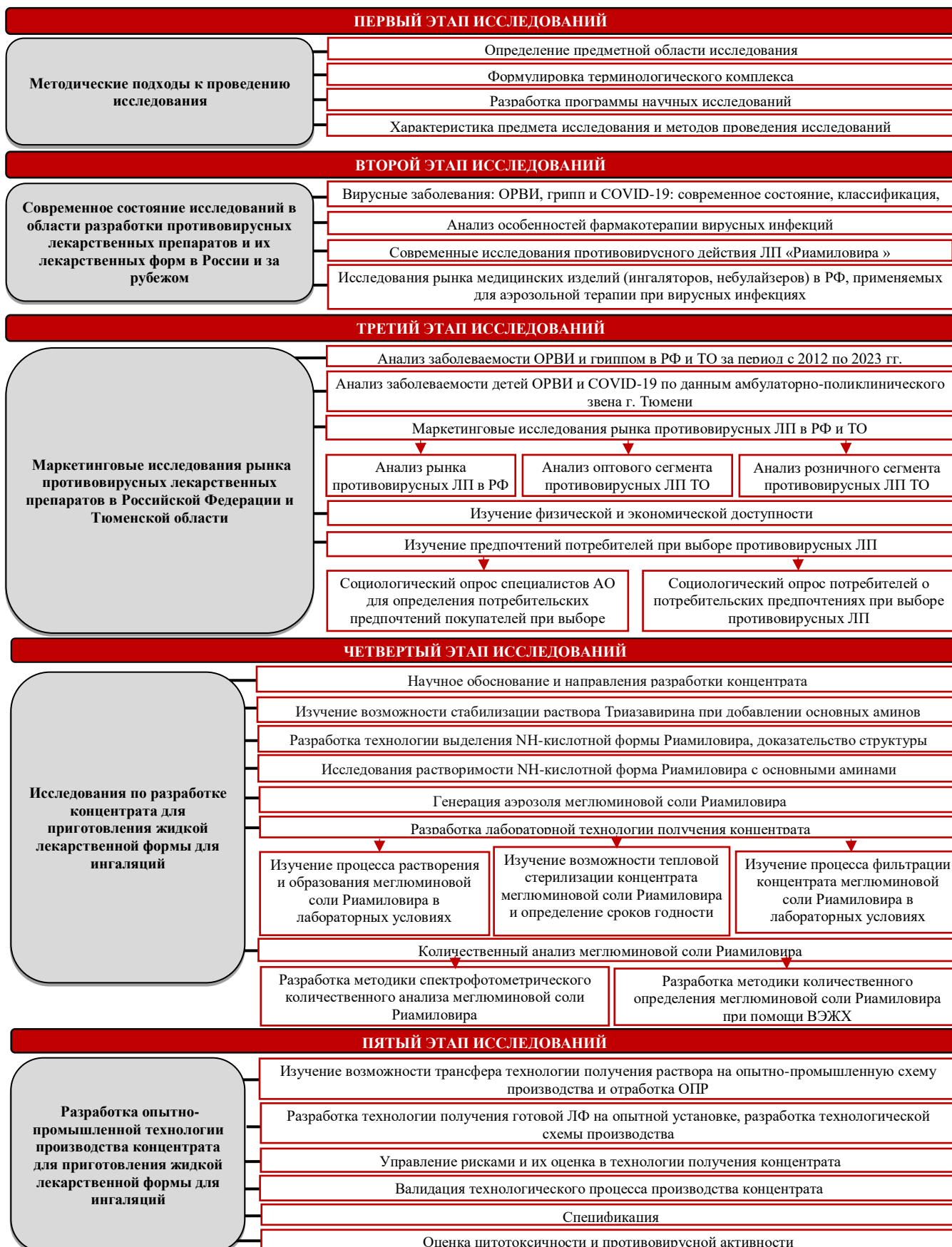


Рисунок 1 – Программа комплексного исследования по разработке концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций с использованием АФС – Риамиловир (Источник: составлено автором)

Глава 3. Маркетинговые исследования рынка противовирусных лекарственных препаратов в Российской Федерации и Тюменской области

Для изучения ассортимента ЛП противовирусного действия, присутствующих на фармацевтическом рынке России, нами проанализирован Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) РФ. По анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ) противовирусные препараты системного действия представлены в категории J «Противомикробные препараты системного действия», которая включает в себя множество групп. Для анализа нами выбрана группа «J05A Противовирусные препараты прямого действия», состоящая из 10 подгрупп. В результате проведенных маркетинговых исследований рынка противовирусных ЛП выявлено большое разнообразие ЛП, входящих в АТХ группу «J05A Противовирусные препараты прямого действия» - 80 международных непатентованных наименований (МНН) и более 500 торговых наименований (ТН). Удельный вес МНН и ТН противовирусных ЛП различных подгрупп в общем числе противовирусных препаратов представлен на рисунке 2 и 3.

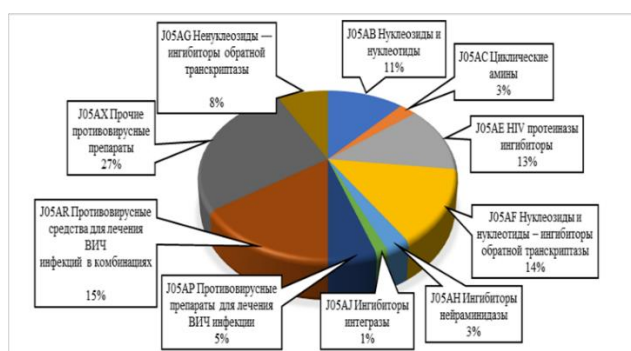


Рисунок 2 - Удельный вес МНН противовирусных ЛП различных подгрупп в общем числе противовирусных препаратов (%)

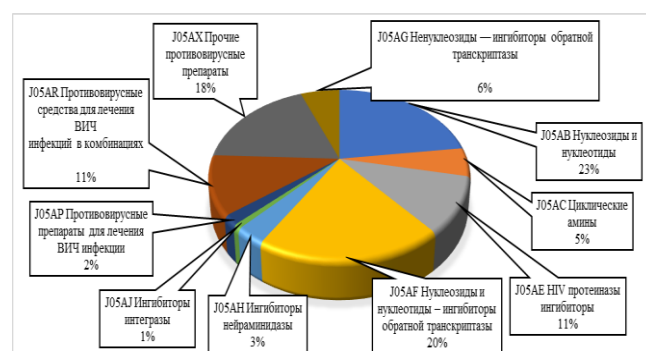


Рисунок 3 - Удельный вес ТН противовирусных ЛП различных подгрупп в общем числе противовирусных препаратов (%)

(Источник: составлено автором)

Ведущую позицию на рынке занимают таблетированные ЛФ - 61%, 39% приходится на остальные ЛФ, в том числе: капсулы - 15%, мази - 7%, растворы - 6%. Ингаляционные ЛФ, которые имеют ряд важных преимуществ по сравнению с другими ЛФ, составляют всего 1%. Анализ Перечня ЖНВЛП показал, что на сегодняшний день в него включены 390 наименований противовирусных ЛП.

Проанализированы прайс-листы ведущих фармацевтических организаций оптовой торговли за 2023 год на территории Тюменской области (ТО). Выявлено, что оптовая составляющая рынка противовирусных ЛП достаточно развита. Оптовые структуры представляют на региональном рынке до 80% ЛП от зарегистрированных в ГРЛС РФ.

Исследование розничного сегмента рынка противовирусных ЛП выявило, что на территории г. Тюмени и ТО функционирует 890 АО, имеющих лицензию на фармацевтическую деятельность. К сожалению, АО реализуют потребителю только половину позиций от имеющегося ассортимента противовирусных ЛП исследуемой группы, представленного в оптовых организациях региона.

Проанализирована полнота и глубина доступного покупателю ассортимента ТОП10 позиций противовирусных ЛП и Риамиловира (Триазавирин®). Выявлено, что коэффициент глубины анализируемых позиций на внутривидовом уровне в большинстве случаев равен 1,0, что свидетельствует о достаточном количестве разновидностей исследуемых позиций, а также о высоком внимании со стороны аптечной сети к нуждам населения. Максимальный коэффициент полноты (K_n) ассортимента имеет всего 4 позиции

противовирусных ЛП, настораживает тот факт, что у остальных исследуемых ЛП $K_{\text{п}}$ варьирует от 0,05 до 0,44, что говорит о недостаточном удовлетворении спроса населения.

Проведен анализ показателей физической и экономической доступности противовирусных ЛП для потребителей с использованием методики ВОЗ. Для количественного определения физической доступности использовался средний коэффициент физической доступности ($K_{\text{фд}}(\text{ср})$), представляющий собой долю АО, имеющих в наличии исследуемые ЛП в различных формах выпуска на момент исследования. Коэффициент экономической доступности ($K_{\text{эд}}$) представлял собой число рабочих дней, которые должен работать человек, приобретающий ЛП для лечения за свой счет, чтобы получить ЛП в количестве месячной потребности. Полученные результаты физической и экономической доступности отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Анализ физической и экономической доступности противовирусных ЛП

№	Противовирусные препараты по ТН	$K_{\text{фд}}(\text{ср})$	Оценка результата	$K_{\text{эд}}$	Оценка результата
1.	Амиксин табл. 125 мг № 10	0,795	Высокая доступность	1,543	Недоступен
2.	Арбидол капс. 100 мг № 20	0,948	Высокая доступность	1,496	Недоступен
3.	Арепливир табл. п/о 200 мг № 40	0,756	Высокая доступность	4,128	Недоступен
4.	Изопринозин сироп 50 мг/мл фл. 150 мл	0,153	Низкая доступность	1,658	Недоступен
5.	Ингавирин детский капс. 60 мг № 10	0,833	Высокая доступность	0,898	Доступен
6.	Кагоцел табл. 12 мг № 10	1,0	Высокая доступность	0,782	Доступен
7.	Лавомакс НЕО табл. п/о 125 мг № 10	0,602	Высокая доступность	1,355	Недоступен
8.	Нормомед сироп 120 мл	0,718	Высокая доступность	8,735	Недоступен
9.	Реленза пор. д/инг. 5 мг/доза 20 доз	0,128	Низкая доступность	1,912	Недоступен
10.	Тамифлю капс. 75 мг № 10	1,0	Высокая доступность	1,291	Недоступен
11.	Триазавирин капс. 250 мг № 10	0,949	Высокая доступность	2,225	Недоступен

(Источник: составлено автором)

Выявлено, что ($K_{\text{фд}}(\text{ср})$) варьирует от 0,153 до 1,0, в большинстве случаев, анализируемые препараты представлены в полном объеме и физически доступны для населения ТО, однако анализ экономической доступности показал, что в 80% на сегодняшний день ЛП не доступны, что требует учесть полученные результаты для оптимизации фармацевтической помощи населению ТО при лечении ОРВИ, гриппа и COVID-19.

Для определения предпочтений потребителей при выборе противовирусных ЛП проведено анкетирование 42 аптечных работников и 102 потребителей противовирусных ЛП. Определено, что ОРВИ и гриппом респонденты болеют 2-3 раза в год. Сумма, которую готовы потратить потребители ЛП для лечения ОРВИ и гриппа варьирует от одной до трех тысяч рублей. В первую очередь, при выборе ЛП респонденты обращают внимание на побочные действия, стоимость препарата, а также отдают предпочтение терапевтической эффективности ЛП. Социологический опрос выявил, что сотрудники АО г. Тюмени и ТО и потребители ЛП считают группу противовирусных ЛП востребованной среди населения региона и пользующуюся наибольшим спросом.

Глава 4. Разработка концентрата для приготовления жидкой лекарственной формы для ингаляций

При создании концентрированных растворов лекарственных средств (ЛС) важным является получение стабильных при хранении растворов, где бы исключались реакции гидролиза, окисления, разложения. Также, необходимо исключить расслоение раствора, выкристаллизацию АФС, ВВ и прочих нарушений качества и пригодности готового продукта. На основе научного обоснования и определения направления разработки предложено две методики по созданию концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций (рисунок 4).

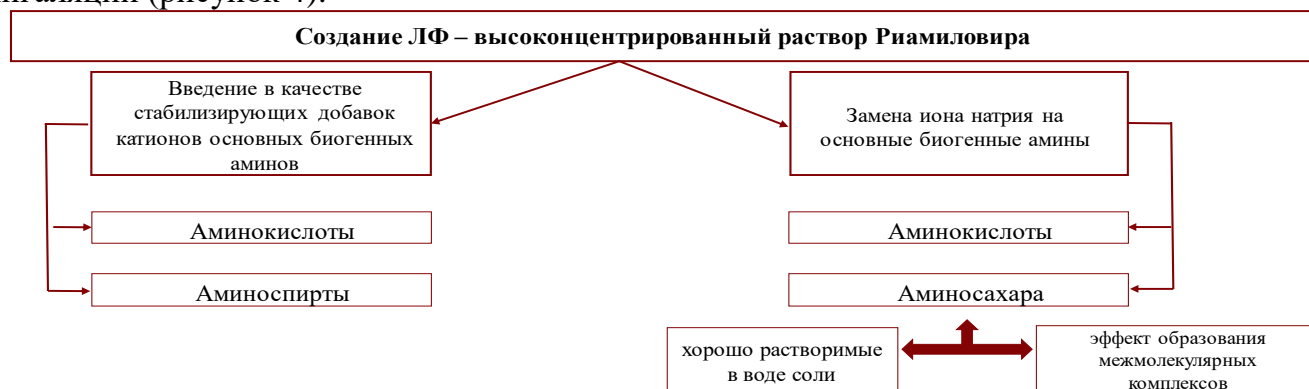


Рисунок 4 – Методические подходы к разработке концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций

(Источник: составлено автором)

Проанализированы растворы, в состав которых входили предполагаемые органические амины пригодные для создания комплексных соединений с АФС -Риамиловир. Исследования проводились при комнатной температуре (20-22°C) путем растворения 0,01 моль амина в 20 мл воды очищенной и добавлением 0,01 моля Риамиловира (дигидрат натриевой соли Риамиловира). Композиции с Лизином и Цистеином при подобранных условиях не растворились. Аналогичная реакция с Глюкозамином также приводила к образованию осадка. Композиция с Глицином растворилась самостоятельно, но в процессе хранения произошла кристаллизация. Для повышения растворимости Риамиловира (Триазавирин[®]) нами разработана методика, позволяющая увеличить концентрацию АФС - Риамиловира (до 8%) с помощью водного раствора Меглюмина. На разработанную нами методику был получен патент «Способ повышения растворимости Триазавирин[®]» № 2810504 от 27.12.2023 г. Стабильность полученного раствора при понижении температуры до 0°C оказалась недостаточной – наблюдалось помутнение раствора, которая не исчезала при доведении до комнатной температуры, увеличить концентрацию АФС свыше 8% также оказалось невозможно – наблюдалось выпадение осадка.

В связи с этим предложена технология получения индивидуальных солей с аминами путем выделения NH-кислотной формы Риамиловира для повышения растворимости АФС и создания более стабильных комплексных соединений. Для выделения NH-кислоты Риамиловира, АФС Риамиловира (Триазавирин[®]) обрабатывали серной кислотой с концентрацией не менее 15% в соотношении 1:3 по массе, после чего экстрагировали этилацетатом NH-кислоту, высушивали экстракт и упаривали экстракт досуха, в остатке получали 2-метил-6-нитро-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4H)-он, являющийся NH-кислотной формой Риамиловира (рисунок 5). Выход целевого продукта составлял 95-96% по фармакофорному фрагменту.

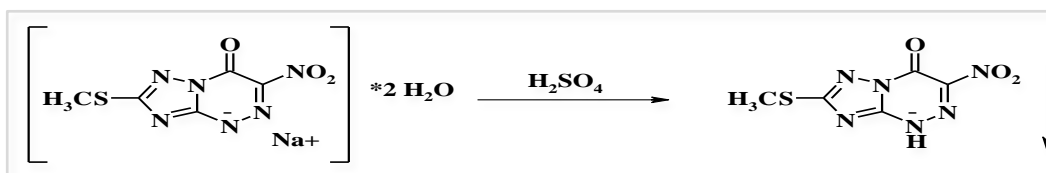


Рисунок 5 – Схема реакции получения NH-кислотной формы Риамиловира
(Источник: составлено автором)

NH-кислота представляет собой ярко-желтый кристаллический порошок, растворимый в этаноле, метаноле, этилацетате, ДМСО и малорастворимый в воде. Для доказательства структуры полученного соединения продукт перекристаллизовывали из смеси этанола и воды в соотношении 1:1, высушивали и получали результаты элементного анализа, представленного на рисунке 6, также сняты спектры ИК, в которых наблюдались характеристические полосы поглощения (рисунок 7).

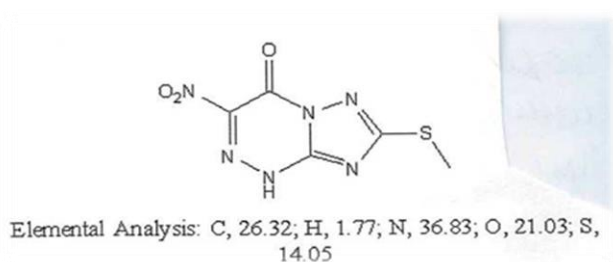


Рисунок 6 – Элементный анализ NH-кислотной формы Риамиловира (Расчет: C-26,32; H-1,77; N-36,83; S-14,05; O-21,03)

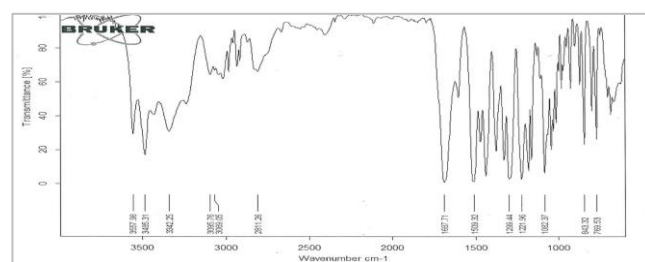


Рисунок 7 – ИК спектр 2-метил-6-нитро-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4H)-он

Для исключения возможности перегруппировки или раскрытия цикла получен кристалл NH-кислоты (при медленной кристаллизации из спирта этилового) и проведен рентгеноструктурный анализ (рисунок 8).

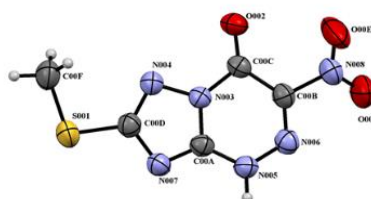


Рисунок 8 – Вид структуры 2-метил-6-нитро-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4H)-он

(Источник: составлено автором)

Изучена растворимость NH-кислотной формы Риамиловира с органическими аминами (Глицин, Аргинин, Орнитин, Глутамин, L-триптофан, Ацетилцистеин, L-серин, Меглюмин). Исследования проводились при комнатной температуре (20-25°C) путем растворения 0,01 моль амина в 20 мл воды очищенной и добавлением 0,01 моля NH-кислоты Риамиловира (2,28 г.). Далее раствор перемешивали на магнитной мешалке в течение суток. Практически во всех случаях образовывался осадок не растворимый в данной системе при суточном перемешивании, исключение составил раствор NH-кислоты Риамиловира с Меглюмином.

Брали 0,01 моль Меглюмина, растворяли в 20 мл воды очищенной и добавляли в полученный раствор 0,01 моль NH-кислоты Риамиловира. Получен раствор меглюминовой соли 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4H)-она, с концентрацией 17±1% (масс.). При уменьшении количества воды как растворителя удалось получать растворы стабильные при охлаждении с концентрацией 20-25%.

Полученные данные подтверждены экспериментально путем приготовления серии растворов (как минимум в трех независимых повторениях) по описанной технологии в эквимолярном соотношении (1:1). Полученный прозрачный раствор интенсивно красно-оранжевого цвета не образовывал осадка даже при многократном замораживании и оттаивании, а также внесении в раствор кусочков пористой керамики. Данная методика позволила получить стабильный при различных температурах, замораживании-оттаивании и хранении высококонцентрированный раствор (концентрат) меглюминовой соли Риамиловира. На разработанную методику получен патент «Способ получения высококонцентрированного раствора Риамиловира» № 2830367 от 18.11.2024 г.

Для установления структуры соли, образец был перекристаллизован из 50% этилового спирта и высушен на воздухе. Результаты элементного анализа в двух параллелях подтверждают приписываемую брутто-формулу, при этом, в отличие от Риамиловира (Триазавирина®) кристаллогидратов не образуется. Элементный анализ представлен на рисунке 9.

Results		
Carbon	Hydrogen	Nitrogen
33,88	5,07	23,16
33,85	5,02	23,15
Average results		
33,87	5,05	23,16

Рисунок 9 – Элементный анализ меглюминовой соли Риамиловира (Расчет для брутто-формулы C₁₂H₂₁N₇O₈S: C-34,04; H-4,96; N-23,17)

(Источник: составлено автором)

Экспериментально доказана структура меглюминовой соли Риамиловира. Определена относительная вязкость ($\eta_{\text{отн}}$) исследуемых растворов с помощью вискозиметра стеклянного ВПЖ-3 с диаметром капилляра 0,56 мм, поскольку вязкость раствора влияет на размер образуемого аэрозоля и скорость испарения влаги с аэрозольных частиц. Также проведен ряд измерений на экспериментальной установке - диффузионный спектрометр аэрозолей DSA-M, предназначенной для измерения дисперсного состава и концентрации высокодисперсных аэрозолей. На основании полученных данных на DSA-M определена максимальная подходящая концентрация исследуемого раствора, которая давала оптимальное распределение аэрозольных частиц по размерам на выходе из генератора - 20%. Исходя из полученных в аэрозольной камере результатов и показателей влияния вязкости, оптимальной концентрацией раствора, которая способствует образованию оптимального размера аэрозольных частиц, является содержание от 15 до 20%.

В лабораторных условиях проведены исследования по изучению процесса растворения и образования меглюминовой соли Риамиловира, для этого в колбу на 100 мл помещали 50 мл воды для инъекций, затем 5,76 г Меглюмина и 6,73 г NH-формы Риамиловира, раствор перемешивали с помощью магнитной мешалки. Было проведено 10 параллельных опытов. Данные исследования позволили разработать лабораторную технологию получения концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций.

Для проведения масштабирования технологического процесса, в лабораторных условиях изучены процессы фильтрации и тепловой стерилизации с целью обеспечения высокой чистоты исследуемого раствора. Процесс фильтрации проводили с использованием стандартного мембранного фильтра производства Millipore диаметром 0,4 мкм и стального фильтродержателя для фильтрации жидкостей. Процесс фильтрации незначительно отличался от фильтрации воды и проходил за 10-15 минут (50 мл раствора). Данный процесс

достаточно отдаленно моделирует промышленные процессы, но позволяет оценить проблемы, возникающие с фильтрацией раствора.

Для изучения процесса стерилизации использован термический метод насыщенным водяным паром под давлением (автоклавирование). Для этого 20% раствор меглюминовой соли Риамиловира (50 мл), в предварительно простерилизованном флаконе, был помещен в автоклав на 10 минут. В процессе стерилизации фиксировались такие обязательные показатели как: время, температура и давление. Также, после стерилизации, раствор проанализирован по показателям: описание, подлинность, вязкость и рН. При анализе концентрата меглюминовой соли Риамиловира никаких значительных изменений не было выявлено, следовательно, тепловая стерилизация термическим методом возможна.

В последующем разработаны методики количественного определения меглюминовой соли Риамиловира с использованием метода спектрофотометрического анализа и метода ВЭЖХ, доказано их соответствие заданным требованиям по валидационным показателям: линейность, прецизионность и правильность.

Количественное определение меглюминовой соли Риамиловира методом спектрофотометрии проводили с использованием раствора рабочего стандартного образца Риамиловира с концентрацией 0,00002 г/мл с использованием удельного коэффициента светопоглощения, растворителем выступала вода очищенная. Ультрафиолетовый спектр меглюминовой соли Риамиловира в диапазоне от 220 до 400 нм показал наличие максимумов при длинах волн 256 нм и 358 нм и минимума при 302 нм (рисунок 10).

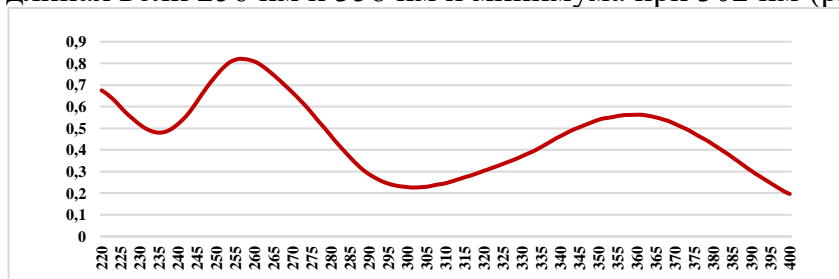


Рисунок 10 – УФ-спектр исследуемого раствора (максимум поглощения-256 нм, 358 нм; минимум поглощения-302 нм)
(Источник: составлено автором)

Основываясь на литературных данных и оптимальных значениях оптической плотности, измерения проводили при аналитической длине волны 358 нм. Проводили 6 параллельных опытов, данные обрабатывали статистически.

Для количественного определения меглюминовой соли Риамиловира методом ВЭЖХ была разработана следующая оптимальная методика: 2,5 мл исследуемого раствора помещали в мерную колбу 25 мл, обрабатывали смесью ацетонитрила и 0,025 М водного раствора натрия ацетата, перемешивали в течение 10 минут и доводили до метки подвижной фазой. В качестве стандартного образца сравнения применяли фармацевтическую субстанцию Риамиловира (27 мг), высушенную до постоянной массы. Модельная смесь включала в себя 2,93 г Меглюмина, 3,42 г NH-кислотная форма Риамиловира и воды очищенной до 25 мл.

При анализе попеременно закалывали в колонку хроматографа 10 мкл раствора стандартного образца и 10 мкл испытуемого образца при помощи микрошприца hamilton. Выявлено, что время удерживания меглюминовой соли Риамиловира при анализе испытуемого образца составило $12,7 \pm 0,5$ минут, при анализе стандартного образца $12,76 \pm 0,5$ минут (рисунок 11).

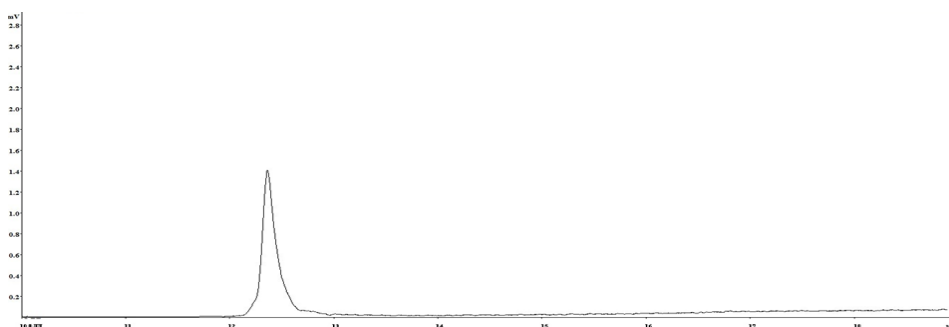


Рисунок 11 - Хроматограмма исследуемого раствора
(Источник: составлено автором)

Рассчитаны основные метрологические характеристики данных методик. Установлено, что относительное стандартное отклонение и относительная ошибка среднего результата не превышает нормативных показателей (2%).

Также проведен анализ по определению сроков годности с использованием 2-х методов: ускоренные испытания стабильности ЛС и проведение долгосрочных испытаний. При хранении контролировались следующие параметры: «Описание», «Подлинность», «Вязкость», «рН», «t°C». Ускоренные испытания проводились в термостате на протяжении 6 месяцев при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$. Результаты определения стабильности в условиях долгосрочных испытаний при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $60 \pm 5\%$. Определено, что в процессе хранения концентрат меглюминовой соли Риамиловира для ингаляций стабилен в течение 24 месяцев.

Глава 5. Разработка опытно-промышленной технологии производства концентрата для приготовления жидкой лекарственной формы для ингаляций

Изучен процесс переноса лабораторной технологии получения концентрата на опытно-промышленную схему производства. Аппаратурно-технологическая схема производства представлена на рисунке 12.

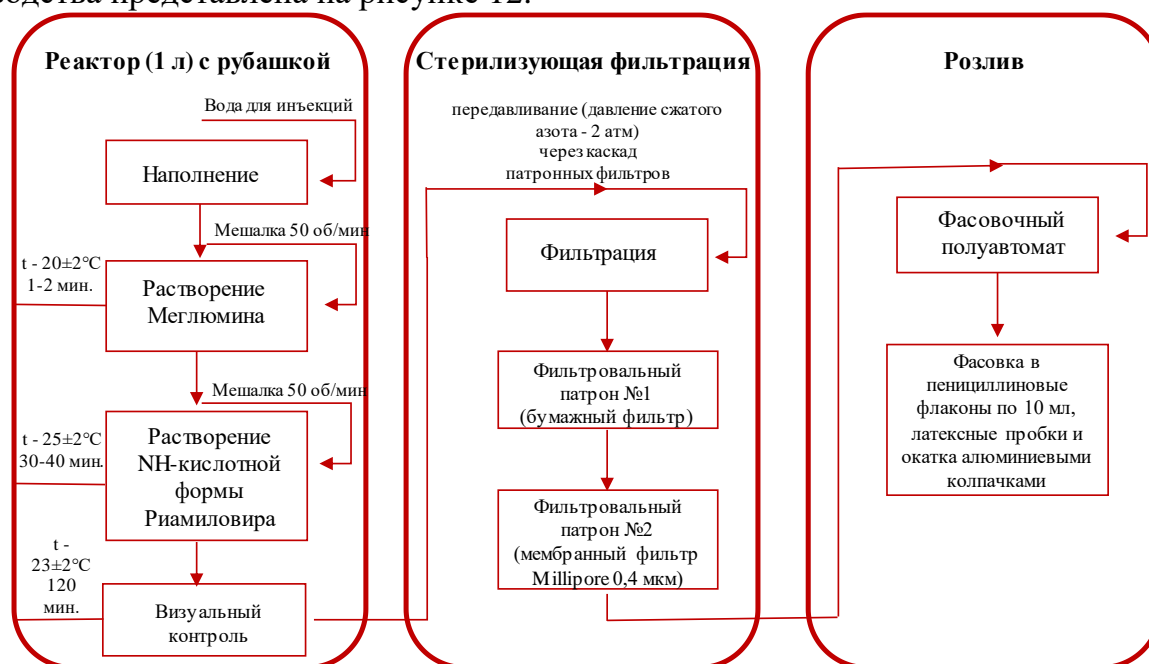


Рисунок 12 – Аппаратурно-технологическая схема производства концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций
(Источник: составлено автором)

Как показано на рисунке 12, в реактор из мерника загружали 512 мл воды для инъекций и при перемешивании мешалкой, с числом оборотов 50 оборотов в минуту, добавляли через лючок 58,56 г Меглюмина. Меглюмин растворяется в течение 1-2 минут при температуре $20\pm 2^{\circ}\text{C}$, полнота растворения фиксируется визуально, образуется прозрачный почти бесцветный раствор. Через 5-10 минут через лючок реактора, с помощью воронки для сыпучих веществ, добавляли NH-кислотную форму Риамиловира в количестве 68,46 г. При перемешивании реакционной массы наблюдается интенсивное окрашивание раствора в оранжево-красный цвет и в течение 30-40 минут осадок NH-кислоты полностью растворяется (визуальный контроль). Температура реакционной массы после полного растворения NH-кислоты изменилась на $3-5^{\circ}\text{C}$ (через 30 минут после добавления). Далее реакционная масса перемешивалась в течение 2-х часов, при этом температура реакционной массы незначительно менялась от $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ до $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ к концу двухчасовой выдержки.

Затем реакционную массу передавливали (давление сжатого азота в 2 атм) через каскад фильтров патронных в сборник фасовочного полуавтомата. Фильтровальный патрон №1 оснащался стандартным бумажным фильтром для удаления возможных механических примесей и частичек нерастворенного вещества. После этого, реакционная масса сразу подавалась в фильтровальный патрон №2, оснащенный мембранным фильтром Millipore 0,4 мкм для стерилизующей фильтрации и удаления невидимых невооруженным глазом механических включений. В дальнейшем, на фасовочном полуавтомате половина полученного раствора расфасовывалась в пенициллиновые флаконы по 10 мл. При масштабировании, в соотношении 1:10, критичных изменений показателей качества не выявлено. Определен наиболее оптимальный технологический процесс, на основании которого разработана аппаратурно-технологическая схема получения концентрата меглюминовой соли Риамиловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций.

Разработана технологическая схема по получению концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций, которая включала в себя общие стадии, характерные для получения любого фармацевтического продукта, а также специфические стадии для исследуемого нами концентрата. Определены методы контроля для каждой из критических стадий производственного процесса (рисунок 13).

Оценены потенциальные риски, которые могут возникнуть при производстве концентрата меглюминовой соли Риамиловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций. Наиболее распространенными и встречающимися практически на всех критических стадиях промышленного производства концентрата являются: микробиологический фактор риска, обусловленный контаминацией персонала, помещений, оборудования или компонентов, входящих в состав ЛП, такими патогенными микроорганизмами как: бактерии, вирусы и грибы; химический фактор риска, вызванный пренебрежительным использованием дезинфицирующих и моющих средств, в состав которых входят опасные для производства вещества. Кроме того, на стадиях подготовки флаконов, укупорочных материалов и дозирования во флаконы, наблюдается физический фактор риска, возникающий в результате невнимательности и несоблюдения требований НД персоналом, данный фактор при несвоевременном устранении также может повлиять на качество получаемого продукта.

На основе выявленных факторов риска нами предложены предупреждающие и регулирующие мероприятия по их устранению, с целью сокращения потерь готовой продукции и экономии финансовых средств. Контроль соответствия НД, подготовки и очистки оборудования, контроль чистоты помещений, очистки воздуха и контроль персонала (в частности, подготовки к работе, целостности технологической одежды и соблюдения правил работы в помещениях любого класса) необходим практически на всех

критических операциях производства концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций. Также немаловажным мероприятием по устранению потенциальных рисков в производстве является контроль целостности фильтров и их замена на стадиях получения воды и стерилизующей фильтрации, контроль фармацевтической субстанции (в частности, условия хранения и транспортировки) и поверка весов на стадии взвешивания.

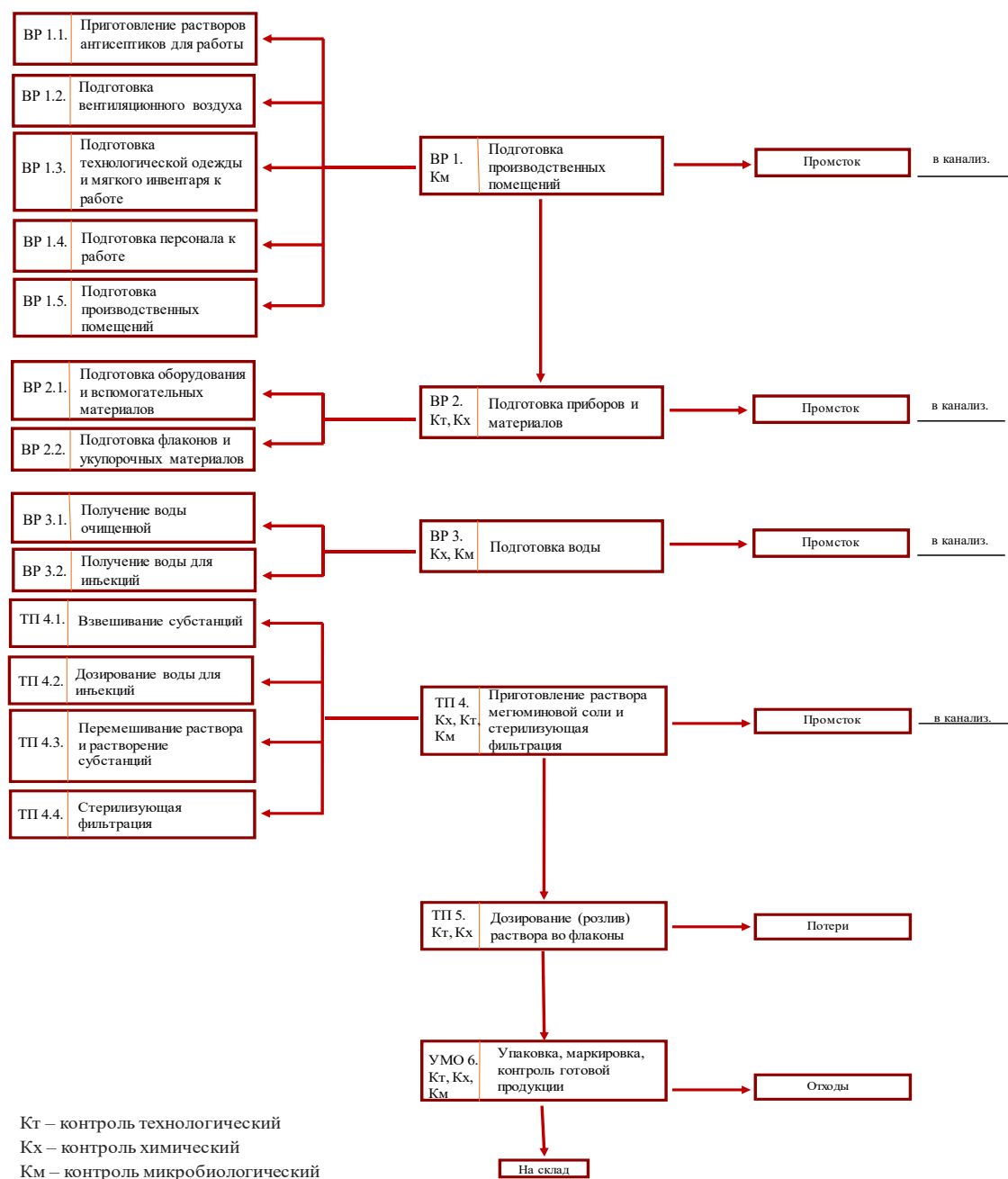


Рисунок 13 – Технологическая схема производства концентрата меглюминовой соли Риамиловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций
(Источник: составлено автором)

Для проведения валидационных мероприятий и обеспечения высокого качества получаемого продукта были идентифицированы наиболее критические переходные и контрольные точки при производстве. По результатам исследования разработан проект спецификации для концентрата меглюминовой соли Риамиловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций.

Изучена цитотоксичность и противовирусная активность концентрата меглюминовой соли Риамиловира. Выявлено, что при изучении токсического действия на культуру клеток ЛЭЧ-4(81) среднетоксическая концентрация по меглюминовой соли Риамиловира составила 18,75 мМ/л, а противовирусная активность в отношении вируса гриппа А (штамм А/Singapore/INFIMN-16-0019/2016) составила 5,87 [5,70-6,03] мМ/л, что подтверждает противовирусную активность разработанного концентрата меглюминовой соли Риамиловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций и его безопасность.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проведен анализ литературы о современном состоянии научных исследований в области разработки противовирусных ЛП и их ЛФ в России и за рубежом, выявлены основные проблемы, связанные с вирусными инфекциями, в частности с ОРВИ, гриппом и COVID-19, определены основные ЛП и механизмы лечения данных заболеваний. Научно обоснована актуальность разработки ЛФ для ингаляций с использованием АФС – Риамиловир для лечения нижних дыхательных путей при ОРВИ, гриппе и COVID-19, позволяющих создать в очаге поражения высокую концентрацию ЛВ и добиться быстрого терапевтического эффекта, что позволит усовершенствовать биофармацевтические и фармакокинетические свойства данной субстанции, а также расширить долю отечественных ЛП на рынке.
2. Разработана и научно обоснована программа исследования по разработке концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций с использованием АФС -Риамиловир, включающая 5 направлений комплексных исследований: первый этап – методические подходы к проведению исследования; второй этап – анализ современного состояния исследований в области разработки противовирусных ЛП и их ЛФ в России и за рубежом; третий этап исследования – маркетинговые исследования рынка противовирусных ЛП в РФ и ТО; четвертый этап –исследования по разработке концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций с использованием АФС - Риамиловир; пятый этап – разработка опытно-промышленной технологии производства концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций.
3. Анализ рынка МИ (ингаляторов, небулайзеров), используемых для создания аэрозолей ЛП в РФ показал, что он представлен 4 типами и 58 моделями (включая 44 модели компрессорных небулайзеров, 4 - ультразвуковых небулайзеров, 6 - электронно-сетчатых небулайзеров, 4 модели паровых ингаляторов). Проведен анализ всех разновидностей ингаляторов, небулайзеров с учетом принципа действия, медицинского применения, комплектации и технических характеристик, включая средний размер частиц аэрозоля, которые позволили определить основные преимущества и возможность использования данных изделий для применения противовирусных ЛП в ЛФ для ингаляций, что представляет практический интерес для предприятий-производителей ЛП, МО, АО и для пациентов, которые используют данные изделия в домашних условиях для лечения вирусных заболеваний.
4. Проведены маркетинговые исследования рынка противовирусных ЛП. Выявлено большое разнообразие ЛП, входящих в АТХ группу «J05A Противовирусные препараты прямого действия» - 80 МНН и более 500 ТН. Ведущую позицию на рынке занимают таблетированные ЛФ - 61%, 39% приходится на остальные ЛФ, в том числе: капсулы - 15%, мази - 7%, растворы - 6%, ингаляционные ЛФ-1%. Анализ оптового и розничного сегмента, проведенный на территории ТО показал, что ассортимент оптовых структур на региональном рынке представлен 80% ЛП от зарегистрированных в ГРЛС РФ. Однако, ассортимент розничного звена составляет только половину ЛП группы «J05A

Противовирусные препараты прямого действия» от ассортимента оптовых организаций региона.

5. Проведенный анализ ТОП10 позиций противовирусных ЛП, наиболее часто приобретаемых населением, показал, что максимальный коэффициент полноты ассортимента в розничной сети имеет всего 30% от анализируемых препаратов, что говорит о недостаточном удовлетворении спроса, тем не менее коэффициент глубины в большинстве случаев равен 1,0, что указывает на достаточное количество разновидностей на внутривидовом уровне ЛП. Были рассчитаны коэффициенты физической и экономической доступности ЛП по методике ВОЗ. Выявлено, что коэффициент физической доступности варьирует от 0,153 до 1,0, в большинстве случаев, анализируемые препараты представлены в полном объеме и физически доступны для населения ТО, однако анализ экономической доступности показал, что в 80% на сегодняшний день ЛП не доступны, что требует учесть полученные результаты для оптимизации фармацевтической помощи населению ТО при лечении ОРВИ, гриппа и COVID-19.
6. Был проведен социологический опрос сотрудников АО г. Тюмени и ТО и потребителей противовирусных ЛП, определено, что ОРВИ и гриппом респонденты болеют 2-3 раза в год и предпочитают самолечение. Сумма, которую готовы потратить потребители для лечения ОРВИ и гриппа варьирует от одной до трех тысяч рублей. В первую очередь, при выборе ЛП респонденты обращают внимание на побочные действия, стоимость препарата, а также отдают предпочтения терапевтической эффективности ЛП. Выявлено, что сотрудники АО и потребители ЛП считают группу противовирусных ЛП востребованной среди населения региона.
7. Теоретически и экспериментально обоснован выбор оптимального состава для создания концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций с использованием АФС - Риамиловир на основе подбора и анализа АФС, ВВ и отобранных методик исследования.
8. Разработана технология получения промежуточного продукта для получения меглюминовой соли Риамиловира из Триазавирина® – NH-кислоты Риамиловира (АФС), доказана структура.
9. Разработана лабораторная и опытно-промышленную технологию получения концентрата меглюминовой соли Риамиловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций. В ходе эксперимента на опытной установке спектрометр DSA-M и оценки вязкости была выявлена максимальная допустимая концентрация, которая составила 20%. Оценены основные показатели концентрата меглюминовой соли Риамиловира, изучены возможности фильтрации и тепловой стерилизации.
10. Разработаны и отвалидированы методики спектрофотометрического анализа и метода ВЭЖХ для количественного определения концентрата меглюминовой соли Риамиловира. Также рассчитаны метрологические характеристики данных методик, установлено, что относительное стандартное отклонение и относительная ошибка среднего результата не превышает нормативных показателей. В процессе проведения испытаний по определению сроков годности установлено и экспериментально подтверждено, что концентрат меглюминовой соли Риамиловира остается стабильным в течении 24 месяцев хранения.
11. Исследован процесс адаптации лабораторной технологии получения концентрата меглюминовой соли Риамиловира к опытно-промышленной производственной схеме. При масштабировании, в соотношении 1:10, не наблюдалось значительных изменений в показателях качества. Предложен наиболее эффективный технологический процесс, на основе которого была разработана аппаратурно-технологическая схема производства. На

основе проведенных исследований разработана технологическая схема по получению концентрата меглюминовой соли Риамиловира, состоящая из 6 основных стадий вспомогательных работ и технологического процесса. Для каждой из критических стадий производственного процесса были определены методы контроля.

12. Выявлены и проанализированы риски в процессе производства концентрата меглюминовой соли Риамиловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций на каждой стадии технологического процесса, а также предложены меры для получения высококачественного продукта и минимизации его потерь. Разработаны валидационные мероприятия для обеспечения последовательности и достижения соответствия всем правилам и стандартам, касающимся производства концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций.
13. Исследована цитотоксичность и противовирусная активность концентрата меглюминовой соли Риамиловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций. В процессе анализа токсического воздействия была установлена среднетоксическая концентрация по меглюминовой соли Риамиловира на уровне 18,75 мМ/л. Также была выявлена противовирусная активность в отношении вируса гриппа А, составившая 5,87 [5,70-6,03] мМ/л, что подтверждает его активность и безопасность.

Публикации по теме диссертационного исследования

1. Научные статьи, опубликованные в научных журналах из Перечня ВАК РФ

1. Кинев М.Ю., Петров А.Ю., Сабитов А.У., **Приходько Ю.С.**, Кныш О.И. Медицинская техника, используемая в Российской Федерации для создания аэрозолей лекарственных препаратов // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – №5. С. 11 – 27.
2. **Приходько Ю.С.**, Кныш О.И., Петров А.Ю. Маркетинговый анализ современного состояния рынка противовирусных лекарственных препаратов в Российской Федерации и Тюменской области // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2024. – №1. – С. 99 – 113.
3. **Приходько Ю.С.**, Петров А.Ю., Кныш О.И., Кинев М.Ю. Управление рисками и их оценка в технологии получения раствора для ингаляционного введения на основе Риамиловира// Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2024. – №3. С. 11 – 27.
4. **Приходько Ю.С.**, Петров А.Ю., Кныш О.И., Валидация технологического процесса производства раствора для ингаляционного введения на основе риамиловира / Ю.С. Приходько, А.Ю. Петров, О.И. Кныш [и др.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. - 2024. - Т. 43. - №3. - С. 311-320.

2. Патенты:

5. Пат. № 2810504 С1, Российская Федерация, МПК: А61К 9/08, А61К 31/4196, А61К 47/26. Способ повышения растворимости Триазавирина/ А.Ю. Петров, Ю.С. Приходько, В.А. Зырянов, О.И. Кныш, Е.М. Васева (RU). – № 2023108542: заявл. 05.04.2023: опубл. 27.12.2023, Бюл. №36.
6. Пат. № 2830367 С1, Российская Федерация, МПК: А61К 9/08, А61К 31/4196, А61К 31/53, А61К 47/26. Способ получения высококонцентрированного раствора риамиловира / Ю.С. Приходько, А.Ю. Петров, О.И. Кныш, Е.М. Васева (RU). – № 2024109059: заявл. 04.04.2024: опубл. 18.11.2024, Бюл. №32.

3. Конференции:

7. **Приходько Ю.С.**, Петров А.Ю., Кныш О.И. [и др.] Лечебные аэрозоли. Способы получения аэрозолей и использование в медицине // XXII Международная конференция по науке и

- технологиям Россия-Корея-СНГ = XXII International Conference on Science and Technology Russia-KoreaCIS: труды конференции, Москва, 25–27 августа 2022 года. – Новосибирск: Новосибирский государственный технический университет, 2022. – С. 87-89.
8. **Prihod'ko Ju.S.**, Petrov A.Yu., Knysh O.I. [et al.] Therapeutic aerosols. Methods for producing aerosols and use in medicine // XXII Международная конференция по науке и технологиям Россия-Корея-СНГ = XXII International Conference on Science and Technology Russia-KoreaCIS: труды конференции, Москва, 25–27 августа 2022 года. – Новосибирск: Новосибирский государственный технический университет, 2022.– С. 89-91.
 9. **Приходько Ю.С.**, Петров А.Ю., Кныш О.И., Васева Е.М. Разработка лекарственной формы для ингаляционного введения Риамиловира (Триазавирина[®]) // Сборник проектов конкурса "Всероссийская научная школа "Медицина молодая": Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова, Москва, 07 декабря 2022 года. – Москва: Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова, 2023. – С. 597-599.
 10. **Приходько, Ю.С.** Анализ заболеваемости ОРВИ, гриппом и новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в Российской Федерации за период с 2020 по 2021 год // Неделя молодежной науки - 2023: материалы Всероссийского научного форума с международным участием, посвященного 60-летию со дня образования Тюменского государственного медицинского университета, Тюмень, 23–25 марта 2023 года. – Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2023. – С. 103-104.
 11. **Приходько, Ю.С.**, Кныш О.И., Петров А.Ю. Исследование потребительских предпочтений при выборе противовирусных лекарственных препаратов для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций и гриппа // Современная фармация: вызовы, ожидания, решения: Материалы Всероссийской конференции, Пермь, 23–25 марта 2023 года / Отв. редактор А.В. Солонина. – Пермь: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. – С. 180-183.
 12. **Приходько, Ю. С.**, Кныш О.И., Петров А.Ю. Результаты онлайн-опроса работников аптек по изучению ассортимента и покупательского спроса на противовирусные лекарственные препараты, используемые для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций и гриппа // Цифровизация в фармации. Процесс трансформации: оценка и перспективы: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Тюмень, 17–18 февраля 2023 года / ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. – Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2023. – С. 92-96.
 13. **Приходько Ю. С.**, Петров А. Ю., Кныш О.И., Васева Е.М. Анализ фармацевтического рынка препаратов противовирусного действия в РФ // Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов: Материалы XII терапевтического форума, Тюмень, 22–24 ноября 2022 года. – Тюмень: Рекламно-издательский центр "Айвекс", 2022. – С. 104-105.
 14. **Приходько, Ю.С.** О применении медицинских изделий для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний и новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Неделя молодежной науки - 2022: Материалы Всероссийского научного форума с международным участием, Тюмень, 24–26 марта 2022 года. – Тюмень: Рекламно-издательский центр "Айвекс", 2022. – С. 287-288.

ПРИХОДЬКО ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА
(РФ)
КОМПЛЕКСНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ИНГАЛЯЦИОННОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ РИАМИЛОВИРА

Диссертационная работа посвящена комплексу фармацевтических исследований по разработке концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций с использованием активной фармацевтической субстанции - Риамилловир. На основе маркетингового анализа рынка противовирусных ЛП и медицинских изделий (ингаляторов, небулайзеров), изучения доступности для населения ЛП с противовирусным эффектом обоснован выбор ЛФ для лечения и профилактики ОРВИ, гриппа и COVID-19. Теоретически и экспериментально обоснован выбор оптимального состава для создания концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций с использованием АФС – Риамилловир, разработана технология получения фармакофорного фрагмента Риамилловира - NH-кислоты Риамилловира. Разработана лабораторная и опытно-промышленная технология получения концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций меглумаиновой соли Риамилловира, разработаны и валидированы аналитические методики для исследований и контроля качества концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций. Выявлены и оценены риски в технологии получения концентрата, разработаны меры по их устранению, проведены исследования в области валидации технологического процесса и разработан проект спецификации. Проведена оценка цитотоксичности и противовирусной активности концентрата меглумаиновой соли Риамилловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций.

PRIKHODKO YULIA SERGEEVNA
(RUSSIAN FEDERATION)
COMPREHENSIVE PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF AN INHALATION
DOSAGE FORM BASED ON RIAMILOVIR

The dissertation work is devoted to a complex of pharmaceutical research on the development of a concentrate for the preparation of liquid medicinal products for inhalation using the active pharmaceutical substance Riamilovir. Based on the marketing analysis of the market of antiviral drugs and medical devices (inhalers, nebulizers), studying the availability of medicines with antiviral effect to the population, the choice of medicinal products for the treatment and prevention of acute respiratory viral infections, influenza and COVID-19 is justified. The choice of the optimal composition for the creation of a concentrate for the preparation of liquid medicinal products for inhalation using AFS – Riamilovir has been theoretically and experimentally substantiated, and a technology has been developed for the production of a pharmacophore fragment of Riamilovir, the NH - acid of Riamilovir. A laboratory and pilot-industrial technology for obtaining a concentrate for the preparation of liquid medicinal products for inhalation of Riamilovir meglumine salt has been developed, analytical methods for research and quality control of a concentrate for the preparation of liquid medicinal products for inhalation have been developed and validated. Risks in the concentrate production technology have been identified and assessed, measures have been developed to eliminate them, research has been conducted in the field of process validation, and a draft specification has been developed. The cytotoxicity and antiviral activity of Riamilovir meglumine salt concentrate for the preparation of liquid medicinal products for inhalation were evaluated.