

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КИНЕВ
МИХАИЛ ЮРЬЕВИЧ

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Специальность 14.04.03. – организация фармацевтического дела
14.04.01. – технология получения лекарств

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научные руководители:
доктор фармацевтических наук,
доцент **О.А. Мельникова**
доктор фармацевтических наук,
профессор **А.Ю. Петров**

Екатеринбург – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ДИСПЕРСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ	13
1.1 Характеристика и классификация противовирусных лекарственных средств	13
1.2 Грипп и ОРВИ и их лечение: обзор нормативно-законодательной базы	24
1.3 Маркетинговые инструменты, используемые при создании новых лекарственных форм	33
1.4 Аэродисперсные лекарственные формы: аэрозоли и спреи	44
ГЛАВА 2. ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ОБЪЕКТЫ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	52
2.1 Этапы проведения исследования	52
2.2 Объекты, материалы и методы исследования	54
ГЛАВА 3. МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В РАМКАХ ИЗУЧЕНИЯ РЫНКА И ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ОБЪЕМ И СТРУКТУРУ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	60
3.1 Анализ уровня заболеваемости населения гриппом и ОРВИ в Российской Федерации и Свердловской области	60
3.2 Современное состояние фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств Российской Федерации	65
3.3 Маркетинговые исследования фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств Свердловской области	79
3.4 Фармацевтический рынок аэродисперсных лекарственных форм Российской Федерации	120
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦИИ НАЗАЛЬНОГО СПРЕЯ НА ОСНОВЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ТРИАЗАВИРИН»	127

4.1 Экспериментальное исследование по разработке фармацевтической композиции для назального спрея	129
4.2 Разработка лабораторной технологии получения назального спрея	135
4.3 Оценка возможности масштабирования техпроцесса для разработки опытно-промышленной технологии производства спрея назального	142
4.4 Оценка рисков производства готовой лекарственной формы «Триазавирин спрей»	144
4.5 Валидация технологического процесса	148
4.6 Разработка методик определения подлинности компонентов назального спрея	159
4.7 Разработка и валидация методик количественного определения компонентов назального спрея	165
4.8 Изучение стабильности и установление срока годности назального спрея	183
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	187
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	189
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	190
ПРИЛОЖЕНИЯ	217
Приложение 1. Основные исторические этапы разработки противовирусных лекарственных препаратов	218
Приложение 2. Классификации противовирусных лекарственных препаратов по различным признакам	220
Приложение 3. Классификации аэродисперсных лекарственных форм по различным признакам	228
Приложение 4. Результаты анализа подгрупп входящих в группу «J05A Противовирусные препараты прямого действия»	231
Приложение 5. Анкета для потребителя фармацевтической продукции	254
Приложение 6. Анкета для работников розничного сегмента фармацевтической отрасли	257

Приложение 7. Результаты расчета коэффициентов, характеризующих ассортимент противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ	263
Приложение 8. Результаты анализа фармацевтического рынка спреев по фирмам производителям (ФП), странам производителям (СП), по признаку вхождения в перечень ЖНВЛП	271
Приложение 9. Результаты анализа ассортимента назальных спреев на основе морской воды (морской соли)	277
Приложение 10. Проект нормативной документации на лекарственную форму «Триазавирин спрей»	279
Приложение 11. Титульные листы и содержание опубликованных монографий и пособий	288
Приложение 12. Акты внедрения	296

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Вирусные инфекции занимают ведущее место в общей структуре инфекционной патологии. С каждым годом увеличивается заболеваемость вирусными инфекциями, а также появляются новые вирусы и вирусные заболевания. Среди вирусных заболеваний наибольший удельный вес приходится на грипп и ОРВИ [42, 128, 194]. В мире каждый год болеют гриппом и ОРВИ до 500 миллионов человек, а в Российской Федерации до 30 миллионов человек [41, 52, 126, 127, 128, 132]. Для них характерны осложнения как в период самого заболевания (чаще всего поражается дыхательная система (в форме пневмонии) и увеличивается число сердечно - сосудистых заболеваний), так и после перенесенной инфекции. Такие осложнения могут привести и к летальному исходу [43, 183, 212]. Лечение гриппа и его осложнений приводит к большим затратам в системе здравоохранения, что неблагоприятно сказывается на экономике страны [65].

Арсенал средств, используемых для лечения гриппа и ОРВИ, характеризуется большим разнообразием, но большинство препаратов производятся зарубежными производителями и дороги, поэтому актуальной задачей является разработка отечественных противовирусных лекарственных препаратов. Важно также, что для многих вирусных инфекций характерен высокий уровень контагиозности и непрерывной вариативности. Наибольший интерес представляют новые эффективные лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа. Одним из таких лекарственных препаратов является «Триазавирин» (регистрационный № ЛП-002604). В связи с этим интерес представляет работа по созданию инновационных лекарственных форм на основе действующего вещества «Триазавирин». Разработанные твердые лекарственные формы планируется применять для лечения гриппа. Однако, не менее важное направление – профилактика вирусных инфекций. Среди лекарственных форм, используемых для профилактики гриппа, наиболее интересны назальные спреи. Разработке состава и технологии получения спреев посвящены кандидатские диссертации Желонкина Н.Н. [67], Морозовой Е.В. [88] и Крахмалева И.С. [81] – для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, грибковых заболеваний кожи и атопических дерматитов соответственно.

Однако сведений о назальных спреях, содержащих противовирусное лекарственное средство нет. Поэтому назальный спрей, содержащий триазавирин и другие вспомогательные вещества, является актуальной задачей для фармацевтической практики и требует проведения маркетинговых исследований. Большой вклад в развитие методологии маркетинговых исследований, изучению фармацевтического рынка внесли российские ученые: Дремова Н.Б., Карева Н.Н., Трофимова Е.О., Мошкова Л.В., Андреева И.Н., Гацан В.В., Лоскутова Е.Е., Овод А.И. и другие. Это определило цель и задачи исследования.

Цель и задачи исследования. Целью работы является проведение маркетинговых исследований фармацевтического рынка противовирусных лекарственных препаратов, обоснование этапов создания новой лекарственной формы противовирусного действия, разработка состава, технологии и норм качества лекарственной формы. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Проанализировать и обобщить данные литературы о современном состоянии исследований противовирусных лекарственных средств и дисперсных лекарственных форм.
2. Определить факторы, влияющие на объем и структуру потребления противовирусных лекарственных препаратов.
3. Провести маркетинговые исследования фармацевтического рынка противовирусных лекарственных препаратов Российской Федерации и Свердловской области.
4. Изучить фармацевтический рынок лекарственных форм для назального применения на территории Российской Федерации.
5. Обосновать экспериментальный состав назальной лекарственной формы лечебно-профилактического действия с противовирусным эффектом.
6. Разработать лабораторную технологию получения назального спрея, провести оценку возможности масштабирования техпроцесса для разработки опытно-промышленной технологии производства спрея назального.

7. Выявить и оценить риски в технологии получения назального спрея, провести валидацию критических стадий.

8. Изучить физические, физико-химические и химические свойства, установить подлинность и провести количественное определение.

9. Разработать методики стандартизации и нормативные показатели, исследовать стабильность готовой лекарственной формы, установить срок годности, подготовить проект нормативного документа.

Методология и методы исследования. Методология исследования базируется на трех этапах исследования: информационно-поисковый, аналитический и экспериментально – стандартизационный.

Источниками информации служили: данные зарубежной и отечественной литературы, нормативно – законодательные акты федерального и регионального уровней, отечественные и зарубежные фармакопеи; статистическая отчетность по заболеваемости гриппом и острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации и по Свердловской области, Министерства здравоохранения Свердловской области, медицинских и аптечных организаций, Территориального фонда обязательного медицинского страхования Свердловской области; анкеты покупателей и работников аптечных организаций; товарные отчеты по продажам противовирусных лекарственных препаратов.

Использовались методы: сбор, анализ и синтез информации, типологизации, структурного анализа и логического размышления; статистические методы: ретроспективного анализа, «скользящей средней», «укрупнения интервалов», наименьших квадратов, вычисление ошибки с использованием критерия Шовене, определение среднего темпа прироста; ABC-анализ; функция обобщенной желательности по Харрингтону; метод НАССР.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2007

Научная новизна исследования. Получены результаты анализа рынка противовирусных лекарственных препаратов России и Свердловской области,

проведен анализ заболеваемости гриппом и ОРВИ на федеральном и региональном уровне, выявлены закономерности в динамике заболеваемости. Для группы противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ разработана методика управления ассортиментом, проведен расчет показателей (коэффициентов) ассортимента, рассчитан интегральный показатель управления ассортиментом в аптечной сети, проведена оценка ассортиментной политики и предложены пути ее оптимизации. Впервые на основании экспериментальных данных обоснована и предложена оптимальная фармацевтическая композиция назальной лекарственной формы лечебно-профилактического действия. Разработана технология и технологическая схема производства назальной лекарственной формы, содержащей в своем составе противовирусное средство триазавирин, морскую соль и воду для инъекций. Проведена оценка рисков в технологии производства назального спрея «Триазавирин спрей», выявлены наиболее критичные стадии и проведена их валидация. Предложены методики стандартизации данной лекарственной формы и нормативы качества. На основании полученных данных подготовлен проект нормативной документации.

Теоретическая значимость работы. Теоретическая значимость работы заключается в проведении маркетинговых исследований фармацевтического рынка противовирусных лекарственных препаратов и обосновании современных подходов к разработке лекарственной формы для назального применения лечебно-профилактического действия.

Практическая значимость работы. Результаты научно-исследовательской работы внедрены в учебный процесс и практику фармацевтического производства:

Проект фармакопейной статьи предприятия «Триазавирин спрей» (акт приемки-передачи проекта ФСП на спрей назальный триазавирина, лечебно-профилактического действия от 14.11.2014).

Разработан лабораторный регламент (ЛР-52317999-23-2013) и опытно-промышленный регламент (ОПР-52317999-23-2014) на производство назального спрея «Триазавирин спрей» для ООО «Завод Медсинтез».

Методы маркетингового анализа изучения фармацевтического рынка противовирусных лекарственных препаратов Российской Федерации, а также система менеджмента качества при производстве противовирусных препаратов (акт о внедрении результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс кафедры управления и экономики фармации и медицинского и фармацевтического товароведения ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России от 02.10.2014).

Блок исследований по изучению химических и технологических свойств противовирусных препаратов различных химических групп (акт о внедрении результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России от 02.10.2014).

Спрей на основе триазавирина, обладающий противовирусным действием (акт внедрения в учебный процесс кафедры фармации ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России при преподавании цикла «Система GMP в фармацевтической промышленности» от 04.09.2014).

Методические рекомендации для фармацевтических работников «Вопросы формирования в аптечных организациях ассортимента противовирусных лекарственных препаратов (для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ)» внедрены в практику департамента развития группы компаний ЗАО «МФПДК «БИОТЭК» г. Москвы (акт внедрения от 14.04.2015), отделе маркетинга (ассортиментной политики) и отделе регистрации лекарственных средств ООО «Б.Браун Медикал» г. Санкт-Петербурга (акт внедрения от 25.02.2015), отделе маркетинга (ассортиментной политики) ООО «Гематек» г. Санкт-Петербурга (акт внедрения от 30.03.2015), аптечной сети ГУПСО «Фармация» (акт внедрения от 02.04.2015), аптечной сети ЕМУП «Здоровье» г.Екатеринбурга (акт внедрения от 01.06.2015), аптечной сети ООО МО «Новая больница» г.Екатеринбурга (акт внедрения от 25.03.2015), ЕМУП Аптека 418 г.Екатеринбурга (акт внедрения от 08.04.2015).

Учебно-методическое пособие «Противовирусные лекарственные средства» / Мельникова О.А., Петров А.Ю., Кинев М.Ю., Поморцева Н.С. (акт внедрения в

учебный процесс кафедры фармации ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России от 08.09.2014).

Степень достоверности и апробация работы. Степень достоверности результатов подтверждается использованием большого количества первичной документации, современных методов сбора и обработки полученной информации, современных физико-химических и химических методов исследования, а также технологических решений.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 5-й ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье» (г.Екатеринбург, 2012 год), на I Всероссийской заочной научно-практической конференции «Новые технологии в промышленности и сельском хозяйстве» (г. Бийск, 2012 г.), на III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы фармацевтической науки и практики» (г.Владикавказ, 2013 год), на 68 региональной конференции по фармации и фармакологии (г.Пятигорск, 2013 год), на 7-й ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье» (г.Екатеринбург, 2014 год).

Личное участие автора. Основная часть исследований (более 80%) выполнена лично автором диссертационной работы. Соискатель участвовал на всех этапах исследования: в сборе и анализе научной литературы; в написании литературного обзора; разработке алгоритма исследования и плана проведения экспериментальной работы; в выборе объектов анализа и методов исследования; в получении первичных данных; в анализе данных с использованием статистических методов; в интерпретации полученных данных.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 18 работ, в том числе 8 работ в изданиях рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации материалов диссертационных исследований. Опубликована монография «Современные подходы к созданию противовирусных средств» (Мельникова О.А., Петров А.Ю., Уломский Е.Н., Кинев М.Ю., Зырянов В.А.), методические рекомендации для фармацевтических работников «Вопросы формирования в аптечных организациях ассортимента противовирусных лекарственных препара-

тов (для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ)» (Кинев М.Ю., Петров А.Ю., Мельникова О.А.), учебно-методическое пособие «Инструменты маркетинга в управлении ассортиментом аптечных организаций» (Кинев М.Ю., Петров А.Ю., Мельникова О.А.), учебно-методическое пособие «Противовирусные лекарственные средства» (Мельникова О.А., Петров А.Ю., Кинев М.Ю., Поморцева Н.С.).

Исследования выполнены в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту:

1. Факторы влияющие на объем и структуру потребления противовирусных лекарственных препаратов.

2. Результаты маркетинговых исследований фармацевтического рынка противовирусных лекарственных препаратов Российской Федерации и Свердловской области.

3. Результаты изучения фармацевтического рынка лекарственных форм для назального применения на территории Российской Федерации.

4. Результаты технологических исследований и теоретического обоснования по выбору оптимальной фармацевтической композиции для назальной лекарственной формы.

5. Результаты исследования по подбору оптимальной лабораторной технологии получения назального спрея, оценке возможности масштабирования техпроцесса для разработки опытно-промышленной технологии производства спрея назального, исследования по выявлению и оценке рисков в технологии получения назального спрея.

6. Результаты изучения физических, физико-химических и химических свойств назальной лекарственной формы, способов установления подлинности, количественного определения, стабильности и установления срока годности.

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей. Научные положения диссертационной работы соответствуют формуле специальностей 14.04.03 - организация фармацевтического дела и 14.04.01 – технология получе-

ния лекарств. Область и результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 1,3 паспорта специальности 14.04.03 - организация фармацевтического дела и пунктам 1,3,7 паспорта специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 314 страницах машинописного текста, содержит 40 таблиц, 61 рисунок, состоит из введения, обзора литературы (глава 1), глава 2 (объекты, материалы и методы исследования), глава 3 и 4 (результаты собственных исследований), списка литературы и приложений. Список литературы включает 215 литературных источников, в том числе 55 зарубежных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОТИВО-ВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ДИСПЕРСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

1.1 Характеристика и классификация противовирусных лекарственных средств

Противовирусные лекарственные средства – это большая группа лекарственных средств, которые применяются для лечения и профилактики вирусных инфекций.

История создания противовирусных лекарственных средств началась с открытия *тиосемикарбазона* в конце 40-х начале 50-х гг. и продолжается по настоящее время. В 50-е годы был открыт *метисазон*, в 1957 г. А. Айзексом и Ж. Линдеманном была *внедрена система интерферона* - система белков с универсально широким спектром противовирусной активности, в 1959 г. синтезирован *идоксуридин*, используемый в настоящее время для лечения герпетических кератитов [92].

60-е гг. связаны с открытием *производных адамантана* [186, 214]. В 1963 г. учёные под руководством Уильяма Причарда синтезировали *римантадин*, в 1965 г. и 1968 г. проведены доклинические [163] и клинические исследования [202, 213] соответственно.

В 1969 г. в СССР была разработана собственная методика синтеза *римантадина* [195, 207], в 1968-1975 гг. проводились клинические исследования на базе НИИ гриппа г.Санкт-Петербурга [75].

В 1964 г. J.Horowitz впервые синтезировал *зидовудин*, которое изначально предполагалось использовать для лечения рака, но клинические исследования, проведенные 1985 г. показали его эффективность в лечении ВИЧ инфекции [167].

Период 70-80-х гг. связан с появлением группы *аналогов тилорона*. В этот период в США в 70-е гг. впервые в мире были синтезированы данные вещества. З.В. Ермольева в 1971 г. провела первые клинические исследования [193, 210,

211], а в 1975 г. Л.А. Литвиновой и другими учеными было синтезировано вещество тилорон [98]. Тогда же в СССР был осуществлен синтез еще одного противовирусного препарата – **йодофеназона**, затем в 1973 г. были проведены его доклинические исследования, и на период практически 20 лет данный препарат был забыт, и только в конце 90-х гг. провели клинические исследования [94, 115, 180]. В настоящее время препарат рекомендован для лечения клещевого энцефалита [37].

В 80-е годы был синтезирован **ацикловир**, представляющий собой аналог нуклеинового фрагмента ДНК [65]. Появление ацикловира позволило вылечивать герпетическую инфекцию [37]. Примерно тогда же во ВНИХФИ был получен **Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир** под торговым наименованием «Арбидол». Клинические исследования проводились одновременно во Всесоюзном Научно-исследовательском институте гриппа и НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера в Ленинграде, а также в НИИ вирусологии РАМН имени Ивановского в г.Москве. Исследования показали эффективность Арбидола в лечении гриппа [162, 165, 169, 171, 172, 190].

В 1989 г. начале 90-х гг. впервые в мире под руководством Mark von Itzstein в Victorian College of Pharmacy, Monash University при сотрудничестве с CSIRO и учеными из Glaxo (Великобритания) был синтезирован ингаляционный препарат **занамивир** [188]. Он выпускается компанией GlaxoSmithKline под торговым наименованием «Реленза». Кроме занамивира, на мировом фармацевтическом рынке появился позднее **осельтамивира фосфат** для перорального применения под торговым наименованием «Тамифлю» фармацевтической компании F.Hoffmann-LaRoche. Занамивир и осельтамивира фосфат относятся к группе ингибиторов нейраминидазы и в настоящее время используются во всем мире для лечения и профилактики гриппа [168]. С 2010 года ВОЗ рекомендовано использование ингибиторов нейраминидазы для лечения и профилактики гриппа А и Б [201, 214].

Учеными было установлено, что осельтамивир является пролекарством, которое в процессе гидролиза превращается в активную форму осельтамивира кар-

боксилат [206]. В результате дальнейших исследований было установлено, что осельтамивир, как и другие ингибиторы нейраминидазы, выступает в качестве конкурентного ингибитора. Следовательно, он связывает вирусную нейраминидазу и тем самым блокирует активность фермента. Использование осельтамивира *in vitro* показало его активность в отношении вирусов гриппа типа А и В и различных их подтипов, в том числе и вируса птичьего гриппа. Осельтамивир не оказывает ни какого воздействия на другие вирусы, бактерии [197].

Осельтамивир используется для профилактики и лечения гриппа у пациентов 1 года и старше. Существуют две лекарственные формы осельтамивира: суспензия для приема внутрь (для детей) и капсулы для приема внутрь (для подростков и взрослых) [164, 176, 185, 204]. Возможно использование осельтамивира внутривенно для лечения тяжелых форм гриппа, которые не могут принимать пероральные или ингаляционные препараты. В настоящее время внутривенное применение осельтамивира находится на стадии клинических испытаний. Кроме того было доказано, что экспозиция в активный метаболит, осельтамивир карбоксилат, после приема 100 мг внутривенно в течение 2 ч была сравнима с обычной дозой 75 мг при использовании перорально [203].

Занамивир был утвержден в качестве противовирусного лекарственного препарата в 1999 году. По химической структуре соединение представляет собой 4-диокси-4-гуанидин. Из-за плохой биодоступности при пероральном применении препарат нашел применение в форме пероральных ингаляций в виде сухого порошка доставляемых с помощью ингаляторного устройства (Diskhaler) [174]. Согласно исследованиям, было установлено, что количество препарата, доставляемое в дыхательные пути, будет зависеть от вдыхаемого потока воздуха. Это обстоятельство представляет ограничение для использования лекарственной формы для некоторых пациентов. Ограничивает применение лекарственной формы кашель, снижение легочной функции, бронхоспазм, а также другие факторы [192].

Согласно данным Centers for Disease Control (CDC) и исследованиям было установлено, что занамивир показал более высокую активность *in vitro* по сравнению с осельтамивиром против вируса гриппа типа А(H1N1), А(H1N1)pdm09 и В

[199, 205, 209]. Исследования других ученых показали, что штаммы гриппа типа А(Н3N2) оказались более чувствительны к озельтамивиру по сравнению с занамивиром [182].

По данным FDA занамивир используется для лечения гриппа в дозировке 10 мг. два раза в день в течение 5 дней для пациентов от 7 лет и старше, в то время как профилактическая доза составляет 10 мг. один раз в день в течение 10 дней для детей от 5 лет и старше. У детей и взрослых, в качестве профилактики гриппа, данный препарат может использоваться до 28 дней [181]. После ингаляции препарата занамивир 78% остается на уровне ротоглотки, а 13% попадает в легкие и только 10-12% от дозы всасывается в системный кровоток. Препарат выводится в неизменном виде с мочой в течение 24 часов, а образующиеся в результате действия препарата вещества выводятся через желудочно-кишечный тракт [200].

В 2000 гг. на фармацевтическом рынке Российской Федерации появились такие лекарственные препараты, как «*Эргоферон*», «*Кагоцел*», которые в настоящее время используются для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ [116, 160].

2010 г. связан с появлением на мировом фармацевтическом рынке **нового поколения ингибиторов нейраминидазы – *Peramivir* и *Laninamivir***. Препараты зарегистрированы в Японии в 2010 году. Занамивир и осельтамивир были зарегистрированы в Японии еще в 1999 и 2000 гг. соответственно [187, 208]. В Российской Федерации они пока не зарегистрированы. *Peramivir* также относится к ингибиторам нейраминидазы, зарегистрирован в Японии по торговому наименованием «*Rapiacta*», а также доступен в Южной Корее под торговым наименованием «*Peramiflu*». Выпускается в виде раствора для инъекций. Другим препаратом, относящимся к ингибиторам нейраминидазы, является *Laninamivir octanoate*, который является пролекарством *laninamivir* (ингаляционный противовирусный препарат пролонгированного действия) был одобрен в Японии и зарегистрирован по торговому наименованием «*Inavir*». Торговое наименование зарегистрировано компанией Daiichi Sankyo Company Ltd. Последние два ингибитора нейраминидазы в настоящее время находятся на стадии клинических испытаний в США и других странах [168].

Перамивир, по химической структуре представляет собой производное цикlopентановой кислоты с отрицательно заряженными карбоксильными группами, положительно-заряженными гуанидиновыми группами и липофильной боковой цепью [166]. Перамивир обладает низкой биодоступностью, поэтому должен быть доставлен в организм человека парентеральным путем [161]. Перамивир показал активность *in vitro* и на животных против вируса гриппа типа А и В, в том числе против штаммов А(Н1N1)pdm09 и высокопатогенного вируса гриппа А(Н5N1) [166, 178, 189]. Препарат был разработан для перорального применения и показал активность *in vivo* на мышах и хорьках [173, 191, 198]. Однако, было установлено, что препарат не показал статистически значимые клинические преимущества при сравнении с контрольными группами, хотя он значительно снижал титр вируса гриппа. Результаты объяснялись низкой биодоступностью препарата при пероральном применении [177]. Учеными были выделены штаммы вируса гриппа резистентные к данному препарату [196]. Перамивир (для инъекционного применения) и ланинамивир (для пероральных ингаляций) могут использоваться только в виде однократного применения [175, 179].

28 августа 2014 года на фармацевтическом рынке Российской Федерации появился новый оригинальный противовирусный лекарственный препарат для лечения гриппа «Триазавирин капсулы 250 мг» (регистрационный № ЛП-002604). Производителем является ООО "Завод Медсинтез" [37, 137]. Активное действующее вещество, входящее в состав препарата, было синтезировано уральскими учеными в ИОС УРО РАН (г.Екатеринбург) совместно с УГТУ-УПИ (г.Екатеринбург) [24, 74, 102, 103, 104, 114, 115, 125, 131, 158]. Клинические исследования проводились в ФГБУ НИИ гриппа (г. Санкт-Петербург) под руководством академика О.И. Киселева [74, 96, 99, 113, 114, 119]. Основной целью при разработке препарата «Триазавирин капсулы 250 мг» являлось лечение гриппа, и эта цель успешно достигнута. Однако, не менее важным направлением является разработка лечебно-профилактических препаратов, которые позволят уменьшить уровень заболеваемости и предупредить возникновение осложнений. Среди лекарственных форм, используемых для профилактики, наибольший интерес пред-

ставляют аэродисперсные лекарственные формы (аэрозоли и спреи). Лекарственная форма спрей, по мнению ряда авторов [44, 46, 47], является одной из наиболее перспективных.

Основные исторические этапы в разработке противовирусных лекарственных препаратов представлены в таблице 1.1 приложения 1.

Анализируя историю создания противовирусных лекарственных средств, можно сделать вывод о том, что разработка первого противовирусного препарата началась после 2-й мировой войны и продолжается и сейчас. За этот период было разработано большое количество противовирусных лекарственных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, гепатитов, герпетических инфекций, гриппа, ОРВИ и др.

В настоящее время идёт работа по созданию новых противовирусных препаратов. На фармацевтическом рынке каждый год появляются новые лекарственные препараты. По данным аналитических отчетов компании DSM Group (по состоянию на 2013 год) фармацевтический рынок Российской Федерации занимает 7 место среди мировых фармацевтических рынков, его объем составляет 1 045 млрд.рублей. Объем фармацевтического рынка мира составляет 971 млрд. дол. США. Рынок противовирусных лекарственных препаратов Российской Федерации составляет в стоимостном выражении 35 709 млн.рублей (или 7,7% от всех АТХ групп), в натуральном выражении 285,8 млн.упаковок (или 6,5% от всех АТХ групп) от всей структуры продаж готовых лекарственных форм розничного коммерческого рынка Российской Федерации и занимает 5-е место среди всех АТХ групп. Подгруппа «J05 Противовирусные препараты для системного использования» занимает 32% от группы «J Противомикробные препараты системного действия»; основные продажи среди противовирусных лекарственных препаратов приходятся на Арбидол (3 670 млн.рублей, уменьшение продаж на 2,0% по сравнению с 2012 годом), Кагоцел (3 287 млн.рублей, прирост на 60,4% по сравнению с 2012 годом), Ингавирин, Амиксин и Анаферон (2 216 млн. рублей, прирост на 6,7% по сравнению с 2012 годом) [151, 152].

Для того, чтобы систематизировать все имеющиеся на фармацевтическом рынке противовирусные лекарственные препараты была проанализирована литература по классификациям противовирусных препаратов.

Анализ литературных источников показал, что в разработке классификаций противовирусных лекарственных препаратов большая заслуга принадлежит академику РАН В.И. Петрову, академику РАН О.И. Киселеву, академику РАН Ф.И. Ершову [65, 74, 106].

Академик РАН В.И. Петров приводит классификацию противовирусных лекарственных препаратов в соответствии с анатомо-терапевтико-химическим признаком, по механизму действия, по клиническому признаку [106].

По мнению ряда авторов [106, 184] большое значение при классификации лекарственных препаратов имеет анатомо-терапевтико-химическая (АТХ) (или на латинском языке АТС (от Anatomical Therapeutic Chemical)) классификации противовирусных лекарственных препаратов, в соответствии с которой выделяют [184] группу «J05 Antivirals for systemic use» («Противовирусные препараты для системного применения») представленную «J05A Direct acting antivirals» («Противовирусные препараты прямого действия»). В данную группу входят от 8 до 10 подгрупп [106, 184], представленных противовирусными лекарственными препаратами, действующими непосредственно на вирус. Лекарственный препарат «Триазавирин», в соответствии с данной классификацией, можно будет отнести в группу J05AX Other antivirals (Прочие противовирусные препараты), так как данный препарат относится, по мнению академика О.И. Киселева, к препаратам с широким спектром противовирусной активности в отношении РНК - содержащих вирусов [74].

В зависимости от механизма действия [106] академик РАН Петров В.И. с соавторами выделяет 8 групп противовирусных лекарственных препаратов (рисунок 2.1 в приложении 2). В соответствии с данной классификацией лекарственный препарат «Триазавирин» можно будет отнести к группе «ЛП, действующие на синтез нуклеиновых кислот» и подгруппе «Ингибиторы РНК-содержащих вирусов» [74, 137].

Академик РАН Петров В.И. с соавторами [106] приводит клиническую классификацию противовирусных лекарственных средств, в соответствии с которой все противовирусные лекарственные препараты делит на 8 групп (рисунок 2.2 в приложении 2). По данной классификации лекарственный препарат «Триазавирин» можно будет отнести к пятой группе *«Препараты, применяемые для лечения гриппа»* [74, 137].

Воробьев А.И. с соавторами [120] приводит классификацию в соответствии с *клинико-фармакологическими характеристиками и особенностями практического применения*, в соответствии с которой выделяет 5 групп противовирусных лекарственных препаратов (рисунок 2.3 в приложении 2). В соответствии с данной классификацией лекарственный препарат «Триазавирин» можно будет отнести в группу *«Противогриппозные препараты»*. Также в данной классификации другие авторы [64] выделяют группу *«Противооспенные препараты»*.

Академик РАН Ф.И. Ершов [65] приводит классификацию противовирусных лекарственных препаратов по химической структуре. В соответствии с данной классификацией выделяет 6 групп (рисунок 2.4 в приложении 2). Лекарственный препарат «Триазавирин» можно будет отнести либо в группу *«Прочие препараты»* или в группу *«Аналоги широкого спектра действия»*.

Классификацию противовирусных лекарственных препаратов по химической природе (структуре) приводят также С.Я. Дьячкова с соавторами [64], в которой выделяет 9 групп (рисунок 2.5 в приложении 2). Эту классификацию можно дополнить введением 10 группы *«Производные азоло-азинов»* (Лекарственный препарат «Триазавирин») или включить его в группу *«Прочие препараты»*.

Кроме того, С.Я. Дьячкова с соавторами [64] приводится классификация противовирусных лекарственных препаратов по применению (рисунок 2.6 в приложении 2). В соответствии с этой классификацией авторы выделяют 7 групп противовирусных лекарственных препаратов. Группу *«ЛП для борьбы с ортомиксовирусами»* можно дополнить данную классификацию включением в нее лекарственного препарата «Триазавирин».

Сводные данные по классификациям противовирусных лекарственных препаратов по различным признакам приведены на рисунке 1.1.

В своей монографии академик О.И. Киселев приводит *современную классификацию противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ* [74]. В соответствии с этой классификацией академик О.И. Киселев выделяет 9 групп (рисунок 2.7 в приложении 2).

Кроме вышеприведенной классификации академик О.И. Киселев приводит классификацию противовирусных лекарственных препаратов в соответствии с *их лекарственными мишенями и механизмом действия* [74] (рисунок 2.8 в приложении 2). В группу «Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и полимеразы» можно включить лекарственный препарат «Триазавирин».

Таким образом, в результате проведенного анализа литературы по классификациям противовирусных лекарственных препаратов, было установлено, что препараты классифицируют в соответствии со следующими признаками: по анато-терапевтико-химическому признаку; по химической структуре (природе); по механизму действия (специфичности действия); по клиническому признаку; по клинико – фармакологическому признаку и особенностям практического применения и др.

На основании полученной информации лекарственный препарат «Триазавирин» можно будет отнести к различным классификационным группам.

На рисунке 1.2 приводится место лекарственного препарата «Триазавирин» в современных классификациях противовирусных лекарственных средств.



Рисунок 1.1 – Классификации противовирусных лекарственных препаратов по различным признакам [64, 65, 106, 120, 184]

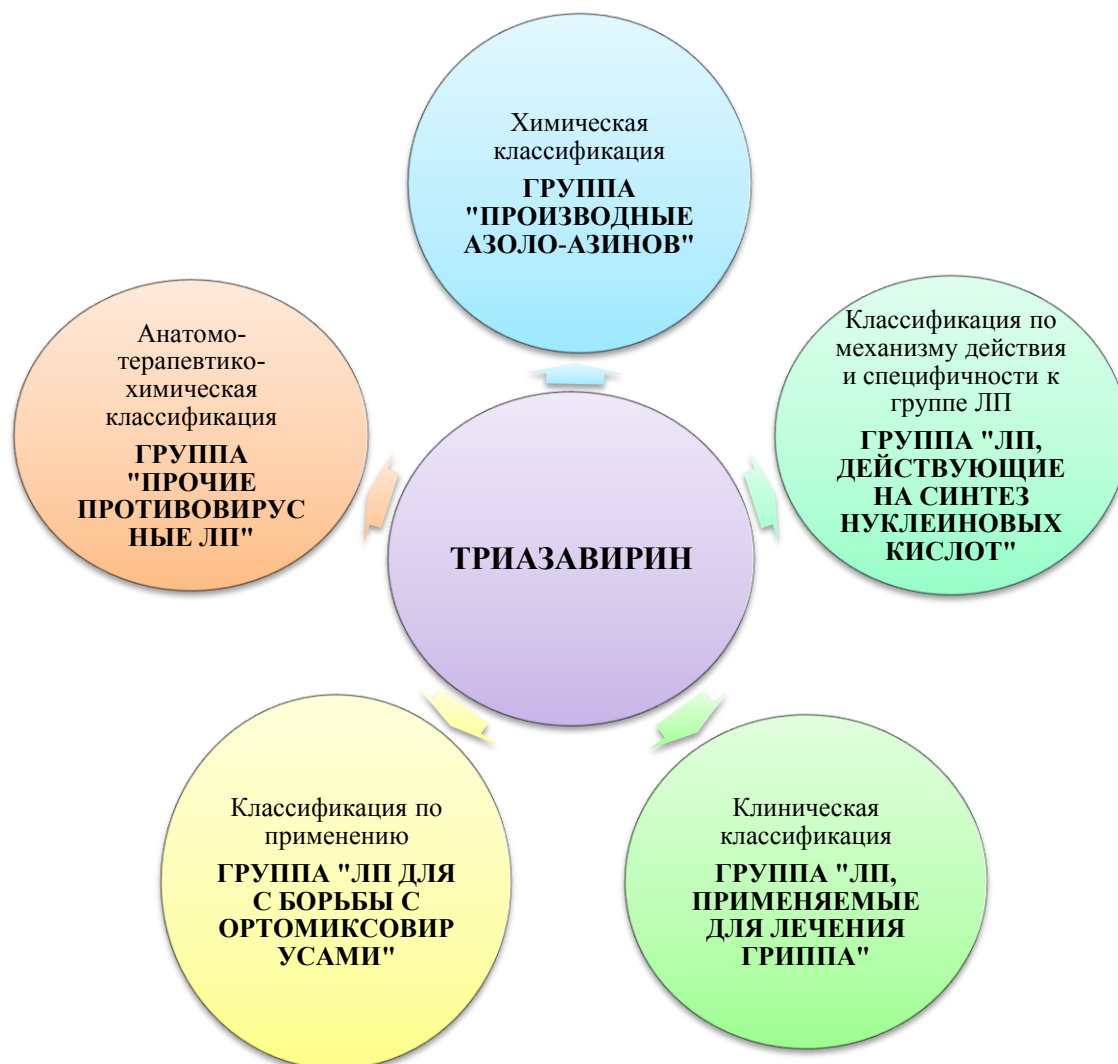


Рисунок 1.2 – Место лекарственного препарата «Триазавирин» в современных классификациях противовирусных лекарственных средств

В соответствии с АТХ классификацией лекарственный препарат «Триазавирин» можно будет отнести к группе «Прочие противовирусные препараты», по химической структуре к группе «Производные азоло-азинов», по механизму действия и специфичности к группе «ЛП, действующие на синтез нуклеиновых кислот» и подгруппе «Ингибитор РНК-содержащих вирусов», по применению к группе «ЛП для с борьбы с ортомиксовирусами», в соответствии с клиническим признаком к группе «ЛП, применяемые для лечения гриппа», в соответствии с клинико-фармакологическим признаком и особенностью практического применения к группе «Противогриппозные ЛП».

1.2 Грипп и ОРВИ и их лечение: обзор нормативно-законодательной базы

По мнению академика РАН Ф.И. Ершова «ОРВИ (острая респираторная вирусная инфекция) – это группа наиболее распространенных заболеваний, близких по клиническим и эпидемиологическим характеристикам, вызываемая 200 различными представителями 4 семейств РНК-содержащих вирусов - ортомиксо-, парамиксо-, корона-, пикорнавирусами и 2 семейств ДНК-содержащих вирусов – адено- и герпесвирусами, т.е. для ОРВИ характерна *полиэтиологичность, что создает серьезные трудности для профилактики и лечения*» [65].

Согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ОРВИ относят к X группе «Болезни органов дыхания» и подгруппе J06 Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей [87].

Лечение ОРВИ **в условиях стационара** базируется на Стандартах специализированной медицинской помощи Минздрава России [7]. Анализ нормативно-законодательных актов по лечению ОРВИ в Российской Федерации показал, что лечение взрослых пациентов с диагнозом *ОРВИ* (МКБ-10: J 06.9 Острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная) *тяжелой степени тяжести* в острой фазе вне зависимости от осложнений на этапе специализированной медицинской помощи в условиях стационара основывается на приложении к Приказу Минздрава РФ от 7 ноября 2012 г. № 657н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при острой респираторной вирусной инфекции тяжелой степени тяжести» [7]. Стандарт предусматривает нахождение пациента на лечении в течение 15 дней (средний срок лечения). В структуре лечения в части лекарственной терапии предусмотрено назначение 51 группы лекарственных препаратов в соответствии с АТХ классификацией. Важное место в лечении отводится противовирусным лекарственным препаратам, представленными 3 группами и 4 МНН: J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы (МНН: Ганцикловир – средняя суточная доза 700 мг., средняя курсовая доза – 10500 мг.); J05AH Ингибиторы нейраминидазы (МНН: Занамивир – средняя суточная доза 20

мг., средняя курсовая доза – 100 мг.); *J05AX Прочие противовирусные препараты* (МНН: Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты - средняя суточная доза 90 мг., средняя курсовая доза – 450 мг., Метилфенилтиометилдиметиламинометил-гидроксифен- индол карбоновой кислоты этиловый эфир - средняя суточная доза 800 мг., средняя курсовая доза – 8000 (или 4000) мг.) [7].

Главная роль в структуре ОРВИ принадлежит гриппу [65], который представляет собой разновидность ОРВИ, обладающий коротким инкубационным периодом. Характеризуется внезапным началом [42, 135]. Согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [87], а также других источников [2, 3, 4, 5] грипп относят к X группе «Болезни органов дыхания» и подгруппе J10-J11 Грипп, а именно:

А) для взрослого населения: *J10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа*: J10.1 Грипп с пневмонией, вирус гриппа идентифицирован; J10.8 – Грипп с другими проявлениями, вирус гриппа идентифицирован; *J11 Грипп, вирус не идентифицирован*: J11.0 Грипп с пневмонией, вирус не идентифицирован; J11.1 – Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус не идентифицирован; J11.8 – Грипп с другими проявлениями, вирус не идентифицирован.

Б) для детей и подростков: *J10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа*: J 10.1 Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус гриппа идентифицирован; J 10.8 Грипп с другими проявлениями, вирус гриппа идентифицирован; *J11 Грипп, вирус не идентифицирован*: J 11.1 Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус гриппа не идентифицирован; J 11.8 Грипп с другими проявлениями, вирус гриппа не идентифицирован.

А также относят группы J15, J16 и J18: J15 Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках; J16 Пневмония, вызванная другими инфекционными возбудителями, не классифицированная в других рубриках; J18 Пневмония без уточнения возбудителя [2, 3, 4, 5, 87].

Существует классификация гриппа в зависимости от наличия или отсутствия осложнений, а также тяжести заболевания: *легкая степень тяжести, средняя степень, тяжелая степень тяжести*. Классификация от степени тяжести приводится как для взрослого, так и для детского населения [2, 3, 4, 5, 6].

Лечение гриппа **в условиях стационара** в зависимости от возраста (дети и взрослые) и *тяжести заболевания* в Российской Федерации базируется на Стандартах специализированной медицинской помощи Минздрава России [2, 3, 4, 5] (рисунок 1.3), а **в условиях поликлиники** на Стандартах первичной медико-санитарной помощи Минздрава России [6].

Амбулаторный (поликлинический) этап помощи при гриппе

В соответствии с приложением к Приказу Минздрава России №757н от 9 ноября 2012 года «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи **детям при гриппе легкой степени тяжести**» [6] лечение гриппа легкой степени тяжести вне зависимости от осложнений в острой фазе течения на этапе первичной медико-санитарной помощи в условиях поликлиники (амбулаторно) предполагает лечение ребенка в течении 7 дней (средний срок лечения) с диагнозом по МКБ-10 в соответствии с нозологической классификацией болезней: J10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа; J11.1 Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус гриппа не идентифицирован; J11.8 Грипп с другими проявлениями, вирус гриппа не идентифицирован. Лечение гриппа в части лекарственной терапии предусматривает назначение 10 групп препаратов в соответствии с АТХ классификацией. В структуре назначений противовирусные лекарственные препараты представлены группой J05AX Прочие противовирусные препараты (МНН: Метилфенилтио-метил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир - средняя суточная доза 400 мг., средняя курсовая доза 2800 мг.). Кроме того, рекомендуется назначение группы L03AX Другие иммуностимуляторы (МНН: Тилорон - средняя суточная доза 125 мг., средняя курсовая доза 750 мг., Анаферон - средняя суточная доза 9 таблеток, средняя курсовая доза 45 таблеток).

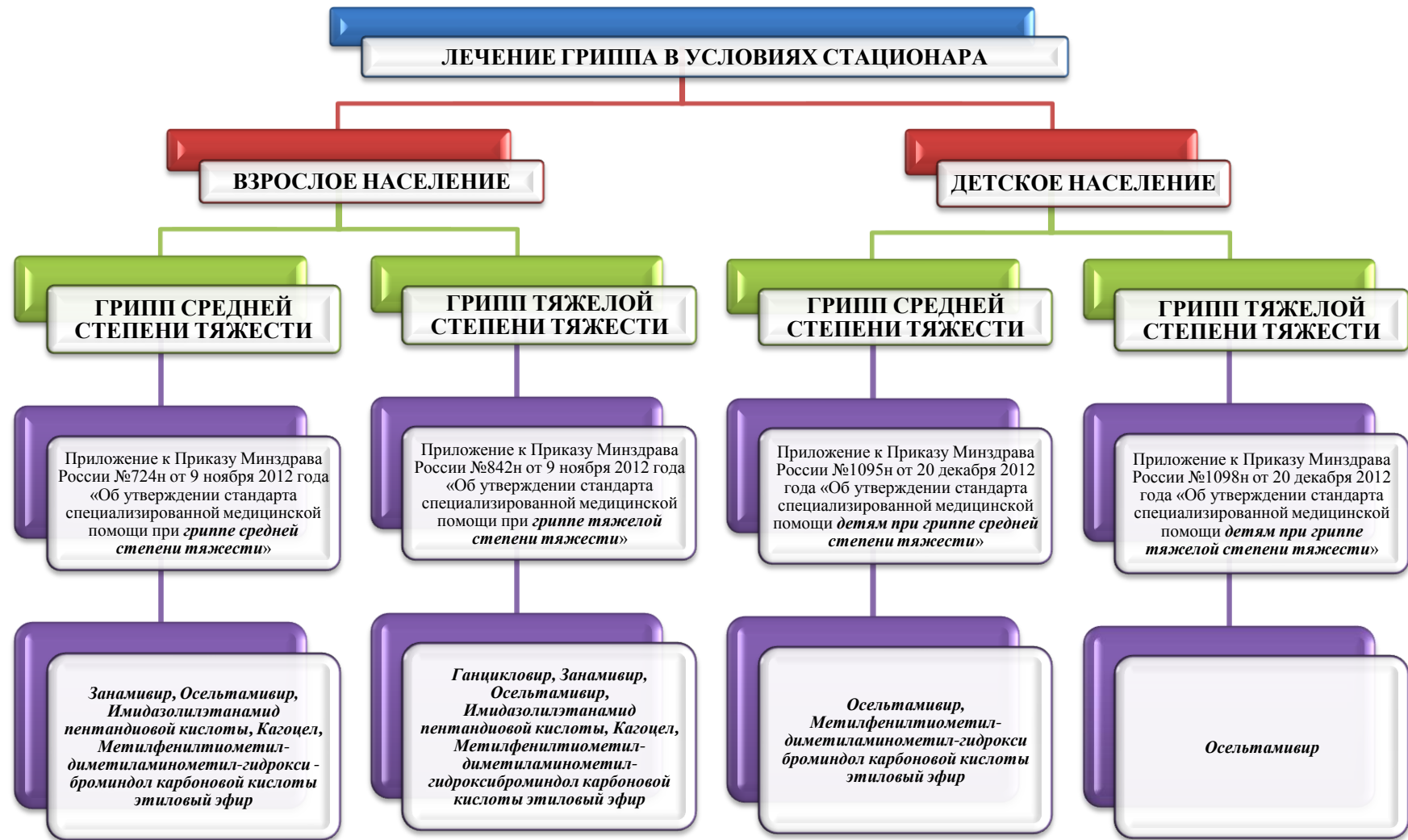


Рисунок 1.3 – Нормативные акты, регулирующие лечение гриппа у детей и взрослых в зависимости от тяжести заболевания в условиях стационара в Российской Федерации [2, 3, 4, 5]

Также рекомендуется назначение средств симптоматической и общеукрепляющей терапии, в т.ч. витаминов (МНН: аскорбиновая кислота), адсорбирующих кишечных препаратов (МНН: смектит диоктаэдрический), жаропонижающих и противовоспалительных (МНН: ибупрофен, парацетамол), сосудосуживающих назальных капель (МНН: ксилометазолин), муколитических препаратов (МНН: ацетилцистеин) и др [6].

В результате поиска нормативных актов по лечению гриппа было установлено, что в настоящее время отсутствуют Стандарты первичной медико-санитарной помощи взрослым при гриппе легкой степени тяжести.

Стационарный этап помощи при гриппе

Согласно приложению к Приказу Минздрава России №724н от 9 ноября 2012 года «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при **гриппе средней степени тяжести**» [5] лечение гриппа средней степени тяжести вне зависимости от осложнений в условиях стационара при оказании неотложной, экстренной помощи предполагает нахождение пациента на лечении сроком 15 дней (средний срок лечения) с диагнозом по МКБ-10 в соответствии с нозологической классификацией болезней: J10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа; J10.1 Грипп с пневмонией, вирус гриппа идентифицирован; J11 Грипп, вирус не идентифицирован; J11.0 Грипп с пневмонией, вирус не идентифицирован. Лечение гриппа в части лекарственной терапии предполагает назначение 40 групп препаратов в соответствии с АТХ классификацией. Важное место при лечении гриппа отводится противовирусным препаратам, используемым в качестве средств этиотропной терапии. Стандарт предполагает назначение 2 групп противовирусных лекарственных препаратов представленных 5 МНН: J05AH Ингибиторы нейраминидазы (Занамивир – средняя суточная доза 20 мг., средняя курсовая доза 100 мг.; Осельтамивир – средняя суточная доза 150 мг., средняя курсовая доза 750 мг.). J05AX Прочие противовирусные препараты (Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты - средняя суточная доза 90 мг., средняя курсовая доза 450 мг.; Кагоцел - средняя суточная доза 72 мг., средняя курсовая доза 216 мг.; Метилфе-

нитрометил-диметиламинометил-гидрокси -броминдол карбоновой кислоты этиловый эфир - средняя суточная доза 800 мг., средняя курсовая доза 4000 мг.)

Кроме того, в стандарте предполагается назначение группы L03AX Другие иммуностимуляторы представленной следующими МНН (ТН): *Меглюмина акридонацетат, Тилорон и Анаферон* [5].

В соответствии с приложением к Приказу Минздрава России №842н от 9 ноября 2012 года «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при **гриппе тяжелой степени тяжести**» [4] лечение гриппа тяжелой степени тяжести в острой фазе в независимости от осложнений на этапе специализированной медицинской помощи в условиях стационара в форме неотложной, экстренной помощи предполагает нахождение пациента на лечении сроком 20 дней с диагнозом по МКБ-10 в соответствии с нозологической классификацией J10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа. Лечение гриппа в части лекарственной терапии предполагает назначение 67 групп препаратов в соответствии с АТХ классификацией. В структуре назначений важное место занимают противовирусные лекарственные препараты, представленные 3 группами содержащими 6 МНН: J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы (*Ганцикловир* - средняя суточная доза 10 мг., средняя курсовая доза 100 мг.). J05AN Ингибиторы нейраминидазы (*Занамивир* – средняя суточная доза 20 мг., средняя курсовая доза 200 мг.; *Осельтамивир* – средняя суточная доза 150 мг., средняя курсовая доза 1500 мг.). J05AX Прочие противовирусные препараты (*Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты* - средняя суточная доза 100 мг., средняя курсовая доза 2000 мг.; *Кагоцел* - средняя суточная доза 72 мг., средняя курсовая доза 1440 мг.; *Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидрокси -броминдол карбоновой кислоты этиловый эфир* - средняя суточная доза 200 мг., средняя курсовая доза 4000 мг.) Кроме того, в стандарте предполагается назначение группы L03AX Другие иммуностимуляторы представленной следующими МНН (ТН): *Меглюмина акридонацетат, Тилорон* [4].

Согласно приложению к Приказу Минздрава России №1095н от 20 декабря 2012 года «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи *детям при гриппе средней степени тяжести*» [3] лечение гриппа у детей средней степени тяжести в острой фазе обострения вне зависимости от осложнений на этапе специализированной медицинской помощи находящихся в условиях стационара в форме неотложной, экстренной помощи предполагает нахождение ребенка на лечении сроком 10 дней с диагнозом по МКБ-10 в соответствии с нозологической классификацией: J 10.1 Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус гриппа идентифицирован; J 10.8 Грипп с другими проявлениями, вирус гриппа идентифицирован; J 11.1 Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус гриппа не идентифицирован; J 11.8 Грипп с другими проявлениями, вирус гриппа не идентифицирован. Лечение гриппа в части лекарственной терапии предполагает назначение 21 группы препаратов в соответствии с АТХ классификацией. В структуре назначений большое место отводится противовирусным лекарственным препаратам, представленным 2 группами содержащими 2 МНН: J05AH Ингибиторы нейраминидазы (*Осельтамивир* – средняя суточная доза 375 мг., средняя курсовая доза 1875 мг.). J05AX Прочие противовирусные препараты (*Метилфенилтиометилдиметиламинометил-гидрокси -броминдол карбоновой кислоты этиловый эфир* - средняя суточная доза 400 мг., средняя курсовая доза 4000 мг.). Кроме того, в стандарте предполагается назначение группы L03AX Другие иммуностимуляторы представленной следующими МНН (ТН): *Меглюмина акридонацетат, Тилорон, Анаферон детский* [3].

В соответствии с приложением к Приказу Минздрава России №1098н от 20 декабря 2012 года «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи *детям при гриппе тяжелой степени тяжести*» [2] лечение гриппа у детей тяжелой степени тяжести в острой фазе вне зависимости от осложнений на этапе специализированной медицинской помощи в условиях стационара в форме неотложной, экстренной помощи предполагает нахождение

ребенка на лечении сроком 15 дней с диагнозом по МКБ-10 в соответствии с нозологической классификацией: J10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа; J11 Грипп, вирус не идентифицирован; J15 Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках; J16 Пневмония, вызванная другими инфекционными возбудителями, не классифицированная в других рубриках; J18 Пневмония без уточнения возбудителя. Лечение гриппа в части лекарственной терапии предполагает назначение 27 групп препаратов в соответствии с АТХ классификацией. В структуре назначений противовирусные лекарственные препараты представлены только одной группой, содержащей 1 МНН: J05AH Ингибиторы нейраминидазы (*Осельтамивир* – средняя суточная доза 75 мг., средняя курсовая доза 750 мг.) [2].

Важное место в структуре лекарственных препаратов отводится *антибиотикам*, так как грипп в большинстве случаев характеризуется осложнениями как в период самого заболевания (чаще всего поражается дыхательная система (в форме пневмонии) и увеличивается число сердечно - сосудистых заболеваний), так и после перенесенной инфекции. Такие осложнения могут привести к летальному исходу [43, 183, 212]. В результате анализа Стандартов специализированной медицинской помощи Минздрава России [2, 3, 4, 5] было установлено, что для лечения осложнений назначаются антибиотики, представленные следующими группами:

А) у взрослых пациентов при гриппе средней степени тяжести: J01CA Пенициллины широкого спектра действия (Амоксициллин); J01CR Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (Амоксициллин+[Клавулановая кислота]; J01DD Цефалоспорины 3-го поколения (Цефтриаксон); J01FA Макролиды (Азитромицин); J01MA Фторхинолоны (Левифлоксацин, Офлоксацин).

Б) у взрослых пациентов при гриппе тяжелой степени тяжести: J01AA Тетрациклины (Доксициклин); J01CA Пенициллины широкого спектра действия (Амоксициллин, Ампициллин); J01CE Пенициллины, чувствительные к бета-лактамазам (Бензилпенициллин); J01CF Пенициллины, устойчивые к бета-

лактамазам (Оксациллин); J01CR Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (Амоксициллин+ [Клавулановая кислота]); J01DD Цефалоспорины 3-го поколения (Цефоперазон+[Сульбактам], Цефтриаксон); J01DE Цефалоспорины 4-го поколения (Цефепим); J01DH Карбапенемы (Имипенем+[Циластатин]); J01FA Макролиды (Азитромицин); J01GB Другие аминогликозиды (Гентамицин); J01MA Фторхинолоны (Левифлоксацин, Офлоксацин); J01XA Антибиотики гликопептидной структуры (Ванкомицин) и другие.

В) у детей при гриппе средней степени тяжести: J01DD Цефалоспорины 3-го поколения (Цефотаксим, Цефтриаксон); J01FA Макролиды (Азитромицин).

Г) у детей при гриппе тяжелой степени тяжести: J01CR Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (Амоксициллин+[Клавулановая кислота]); J01DD Цефалоспорины 3-го поколения (Цефотаксим, Цефтриаксон); J01FA Макролиды (Азитромицин); J01GB Другие аминогликозиды (Амикацин) [2, 3, 4, 5].

Таким образом, анализ литературы по лечению гриппа среди детского и взрослого населения с разной степенью тяжести (тяжелая степень, средней степени) в условиях стационара в Российской Федерации осуществляется на основании Стандартов специализированной медицинской помощи Минздрава России. Важное место отведено в лечении гриппа этиотропным противовирусным препаратам. Лечение гриппа варьирует в назначении противовирусных ЛП в зависимости от возраста и степени тяжести. Так для лечения гриппа средней степени тяжести у взрослых пациентов рекомендуется назначения следующих ЛП по МНН: Занамивир, Осельтамивир, Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, Кагоцел, Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксид броминдол карбоновой кислоты этиловый эфир, а при тяжелой степени тяжести: Ганцикловир, Занамивир, Осельтамивир, Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, Кагоцел, Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксид броминдол карбоновой кислоты этиловый эфир. Лечение гриппа сред-

ней степени тяжести у детей предполагает назначение ЛП по МНН: Осельтамивир, Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксид бромидол карбоновой кислоты этиловый эфир, при тяжелой степени тяжести назначается только Осельтамивир.

Не менее важное значение, при лечении гриппа отводится антибиотикам, так как грипп характеризуется появлением осложнений. Арсенал антибиотиков характеризуется большим разнообразием и варьирует в зависимости от возраста пациента и тяжести заболевания. Так, при лечении гриппа средней степени тяжести у взрослых пациентов рекомендуется назначение антибиотиков пенициллинового ряда, цефалоспоринового ряда, макролидов и фторхинолонов, а при лечении гриппа тяжелой степени тяжести спектр антибиотиков значительно расширяется и включает в себя антибиотики, начиная с тетрациклинов и заканчивая гликопептидами. Такой огромный арсенал назначаемых антибиотиков говорит о том, что осложнения при гриппе, вызываемые бактериями очень трудно поддаются лечению одной группой антибиотиков и поэтому пациентам приходится назначать целые комбинированные схемы антибиотикотерапии или проводить их чередование. Лечение гриппа у детей средней степени тяжести предполагает назначение антибиотиков цефалоспоринового ряда и макролидов, а при тяжелой степени тяжести: комбинированных пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов и других аминогликозидов.

1.3 Маркетинговые инструменты, используемые при создании новых лекарственных форм

В настоящее время маркетинговые исследования находят широкое применение в фармацевтической отрасли. Они являются актуальными при создании новых лекарственных форм, так как позволяют оценить рынок, выявить конкурентов и спрогнозировать продажи лекарственных препаратов. Разработка новых лекарственных форм не возможна без проведения маркетинговых ис-

следований. Они позволяют провести обоснование необходимости в новой лекарственной форме.

Большой вклад в разработку методологии маркетинговых исследований, изучению фармацевтического рынка Российской Федерации внесли российские ученые: Дремова Н.Б., Карева Н.Н., Трофимова Е.О., Мошкова Л.В., Андреева И.Н., Гацан В.В., Лоскутова Е.Е., Овод А.И. и другие.

Проведенный анализ работ показал, что работы Дремовой Н.Б. и соавторов посвящены исследованиям фармацевтического рынка лекарственных растительных препаратов [27, 62], антиретровирусных средств для лечения ВИЧ-инфицированных больных [54], антибиотиков [85], средств от мигрени [56], гиполипидемических лекарственных средств [57, 61], лекарственных средств для лечения онкоурологических заболеваний [58], средств для лечения мочекаменной болезни [59]. Дремовой Н.Б. и соавторами был предложен комплексный подход в исследовании маркетинговых позиций лекарственных средств на региональном и локальном фармацевтическом рынке [55], методология маркетинговых исследований [60].

Трофимовой Е.О. и соавторами проведены маркетинговые исследования рынка инфузионных растворов [73, 138], иммуномодуляторов в РФ [95]. Большое количество работ посвящено исследованию рынка г.Санкт-Петербурга с различных позиций [139, 140, 141, 143], изучению зарубежных рынков [142]. Трофимовой Е.О. разработана методология исследований фармацевтического рынка и проведено ее полное научное обоснование [144].

Мошковой Л.В. и соавторами проведены маркетинговые исследования ассортимента сердечно-сосудистых лекарственных препаратов, представленных на фармацевтическом рынке РФ и в Самарской области [156], биологически активных добавок в РФ [91], антимикробных и противовоспалительных средств для лечения заболеваний органов дыхания в РФ [155], гепатопротекторных лекарственных средств в РФ [154], иммуностропных лекарственных средств в Самарской области [70].

Панкратовой О.Г. и соавторами проведено маркетинговое исследование рынка лекарственных средств, используемых для лечения отитов [100]. Журавховской Д.В. и соавторами проведено маркетинговое исследование фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов г. Петрозаводска [68]. Муковниной М.Д. и соавторами проведены маркетинговые исследования фармацевтического рынка лекарственных средств для лечения урогенитального хламидиоза [93].

В результате анализа диссертационных работ было установлено, что Сепп А.Н. проведены маркетинговые исследования рынка лекарственных средств, применяемых для лечения мочекаменной болезни (уролитиаза) в Ставропольском крае [130], Проценко Ю.В. изучен региональный рынок гомеопатических лекарственных средств Краснодарского края [117], Хоменко В.Ю. проведено маркетинговое исследование антибиотиков цефалоспоринового ряда в Ставропольском крае [157], Емановой А.М. исследован рынок лекарственных средств, применяемых для лечения туберкулеза органов дыхания [66], Кобыльченко М.Ю. изучен рынок лекарственных средств для лечения кандидозного вульвовагинита [76], Поддубной И.С. проведено исследование рынка средств, используемых для профилактики и лечения остеопороза [107], Степановым Д.В. проведено маркетинговое исследование БАД на рынке Кавказских Минеральных Вод [134], Подлужной А.А. исследована номенклатура лекарственных средств используемых в дерматологии [108]. Основные направления маркетинговых исследований фармацевтического рынка Российской Федерации представлены на рисунке 1.4.

Тем не менее, отсутствуют диссертационные исследования, посвященные маркетинговым исследованиям фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ и аэродисперсных лекарственных форм, которые являются актуальными при создании новых лекарственных форм.



Рисунок 1.4 – Направления маркетинговых исследований фармацевтического рынка лекарственных средств, представленные в диссертационных исследованиях

Важное место при проведении маркетинговых исследований фармацевтического рынка отводится методологии, объектам анализа и маркетинговым инструментам. Методология маркетинговых исследований фармацевтического рынка включает разработку четкого плана, который включает в себя определение цели, задач, материалов и методов исследования, способов сбора первичной информации и ее обработку, интерпретацию полученных результатов.

При проведении маркетингового исследования важное место отводится методу контент-анализа, расчету показателей (коэффициентов) ассортимента и выводу общего показателя, ABC- анализу, XYZ- анализу, VEN-анализу, исследованиям динамики продаж и скорости реализации препаратов, построению матрицы БКГ, составлению ассортиментных матриц (рисунок 1.5).

Самым простым и доступным инструментом при изучении фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств является метод контент-анализа, который представляет собой качественно-количественный анализ документов позволяющий переводить информацию, содержащуюся в них в числовой вид с целью последующей ее интерпретации. Проведение контент-анализа предусматривает определение необходимого сегмента, в котором проводится сортировка элементов по определенным признакам [105]. Контент-анализ находит применение в различных отраслях, не исключением является и фармацевтическая. При изучении фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств Российской Федерации в качестве объекта исследования выступает Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации, в котором выделяют группу «J05A Противовирусные препараты прямого действия» и подгруппы, затем проводят сортировку лекарственных препаратов каждой подгруппы по количеству МНН, торговых наименований, фирм производителей, стран производителей, форм выпуска, торговых наименований, отпускаемых по рецепту и без рецепта врача и другим признакам.



Рисунок 1.5 – Инструменты, используемые при анализе фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств

На основании полученных результатов готовится сводная таблица данных и проводится их интерпретация.

Важное значение при анализе ассортимента противовирусных лекарственных средств имеет метод АВС- анализа, который базируется на использовании правила Парето (20% ассортимента лекарственных препаратов приносит 80% выручки аптечной организации (аптечной сети) или расходования бюджета, выделенного на лекарственное обеспечение (для ЛПУ)) [153]. АВС- анализ позволяет распределить препараты по показателю выручка (для аптечных организаций) или расходы бюджета, выделенного на лекарственное обеспечение (для ЛПУ). При проведении анализа можно руководствоваться алгоритмом, предложенным в работах Каракуловой Е.В [72], Фролова М.Ю [153].

В основе метода АВС-анализа лежит распределение лекарственных препаратов на 3 группы (рис.1.6) [72, 153].

АВС- анализ может проводится как в рамках МНН, так и по торговым наименованиям. Основная цель при проведении АВС- анализа достигается получением объективной картины расходования бюджетных средств на лекарственное обеспечение (для лечебно-профилактических учреждений) [153] или полученной выручки (для аптечных организаций).



Рисунок 1.6 – Распределение лекарственных препаратов на группы в соответствии с АВС-анализом [72, 153]

Помимо ABC- анализа при изучении ассортимента лекарственных препаратов необходимо использовать XYZ- анализ, который позволяет оценить стабильность продаж лекарственных препаратов в аптечных организациях (сетях) [109]. Проведение XYZ- анализа для противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ является нецелесообразным, так как все входящие препараты можно отнести к группе Y для которой характерным является сезонность спроса (осеннее- зимний период).

Кроме ABC- анализа важное значение имеет VEN-анализ, который позволяет распределить ассортимент лекарственных средств на 3 группы в зависимости от степени важности для пациента. С целью упрощения анализа весь ассортимент лекарственных препаратов можно разделить на 2 группы: V (англ. vital, жизненно-важные) и N (англ. non-essential, неважные или второстепенные). К жизненно-важным можно отнести препараты, входящие в Перечень ЖНВЛП, а все остальные второстепенным. Этот метод анализа позволяет получить объективную картину распределения препаратов в зависимости от их использования и степени важности [153]. Противовирусные лекарственные средства можно будет отнести к группам V и E.

Другим важным инструментом при анализе фармацевтического рынка лекарственных средств является расчет показателей ассортимента (коэффициент широты, коэффициент глубины, коэффициент структуры, коэффициент полноты, коэффициент обновления, коэффициент устойчивости и коэффициент гармоничности) [53, 145]. Эти коэффициенты позволяют оценить ассортимент аптечной организации (или аптечной сети) с различных позиций, провести сопоставление ассортимента, представленного в Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации с представленным в аптечной организации (или аптечной сети), определить общий (интегральный) коэффициент. Использование интегрального показателя управления ассортиментом для оценки уровня управления ассортиментом в аптечных организациях (аптечных сетях) нашло отражение в работах Проценко Ю.В. [117], Прокофьевой Л.А. с соавторами [111], Крюжиной Н.А. [82], Шлячковой С.Ю. [159]. В результате

анализа литературных источников было установлено, что интегральный показатель управления ассортиментом представляет собой корень в 7 степени из произведения коэффициента широты, коэффициента глубины, коэффициента структуры, коэффициента полноты, коэффициента обновления, коэффициента устойчивости и коэффициента гармоничности [111, 117, 159] (рис.1.7).

Расчет интегрального показателя управления ассортиментом проводится по формуле [111, 117, 159].

$$K = \sqrt[7]{K_{ш} \times K_{г} \times K_{с} \times K_{п} \times K_{о} \times K_{у} \times K_{гр}}$$

где Кш - коэффициент широты, Кг - коэффициент глубины, Кс - коэффициент структуры, Кп - коэффициент полноты, Ко - коэффициент обновления, Ку - коэффициент устойчивости, Кгр - коэффициент гармоничности.



Рисунок 1.7 – Коэффициенты, используемые при расчете интегрального показателя управления ассортиментом [111, 117, 159]

С использованием шкалы, представленной в литературных источниках [117, 159] (0-0,4 – неудовлетворительный ассортимент; 0,41-0,7-удовлетворительный ассортимент; 0,71-0,9-хороший ассортимент; 0,9-1,0-

отличный ассортимент) можно определить уровень управления ассортиментом в аптечной сети. Расчет интегрального показателя управления ассортиментом может быть использован для любой группы лекарственных препаратов, а также для группы противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ.

Большое значение при анализе ассортимента лекарственных препаратов имеет то, что исследуемые препараты находятся на разных стадиях жизненного цикла. Для исследования данной особенности используется матрица Бостонской консультационной группы (БКГ) (англ. - The Boston Consulting Group, BCG), которая была разработана Брюсом Хендерсоном еще в конце 1960-х годов [33, 86]. С графической точки зрения матрица БКГ представляет собой четыре квадрата, которые строятся в двухмерной системе координат: по вертикальной оси располагаются «темпы роста продаж» («высокие» и «низкие»), а по горизонтальной оси откладывается «относительная доля рынка» («высокая» и «низкая») [86]. Все лекарственные препараты, а также другие товары аптечного ассортимента в соответствии с матрицей БКГ можно разделить на следующие группы (рис. 1.8) [86].

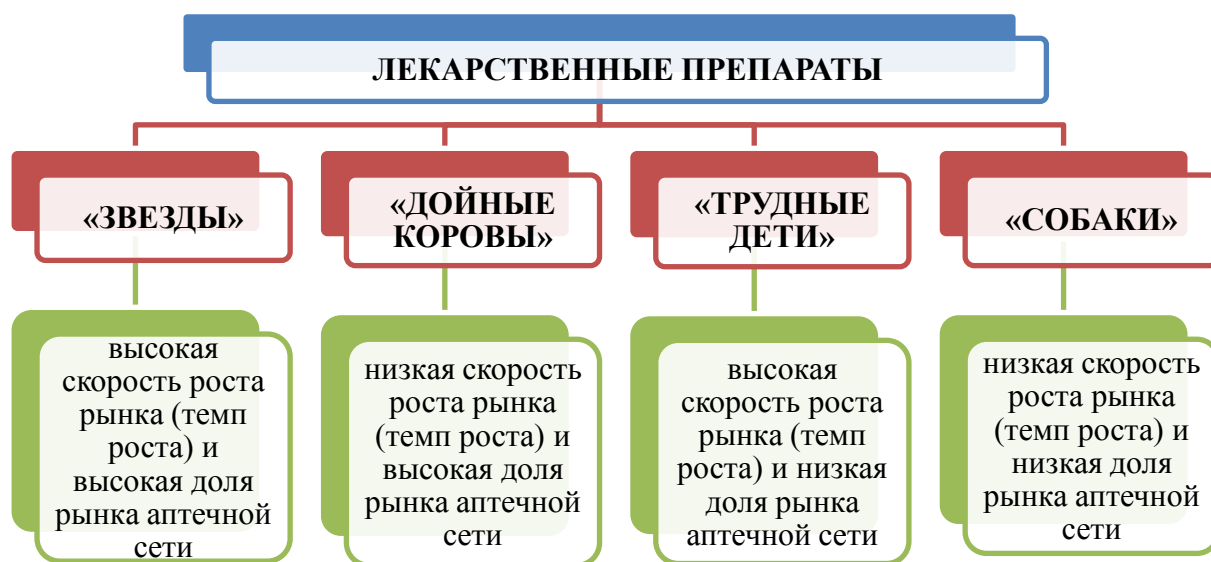


Рисунок 1.8 – Распределение лекарственных препаратов в соответствии с матрицей Бостонской консультационной группы [86]

Матрица БКГ позволяет определить на какой стадии жизненного цикла находится конкретный лекарственный препарат, что позволяет разработать

стратегию его дальнейшего развития [86]. Построение матрицы БКГ является актуальной и для группы «Противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ».

Важным инструментом при анализе ассортимента лекарственных препаратов является определение их скорости реализации, что позволяет оптимизировать товарные запасы и снизить риск их списания [84, 146]. Исследование ассортимента лекарственных препаратов по скорости реализации в аптечных организациях нашло отражение в работе Максимкиной Е.А. и соавторов [84], а также других авторов [146]. Было установлено, что лекарственные препараты, представленные в аптечной организации по скорости реализации, делят на 4 группы [146] (рис.1.9).



Рисунок 1.9 – Распределение лекарственных препаратов по скорости реализации в аптечной организации [146]

Методика может быть использовано при изучении ассортимента противовирусных лекарственных препаратов в аптечных организациях, что позволяет исключить из ассортимента препараты с очень низкой скоростью реализации (3 и 4 группы).

1.4 Аэродисперсные лекарственные формы: аэрозоли и спреи

В результате анализа литературных источников было установлено, что большее количество литературы посвящено лекарственной форме «аэрозоль», в то время как лекарственной форме «спрей» уделяется меньшее внимание.

Долгие годы ученые не могли определиться в терминологической трактовке терминов «аэрозоль» и «спрей». На этот счет существовали различные мнения. Изучению данной терминологии посвящены работы Е.В. Морозовой и соавторов [88, 90], И.П. Рудаковой и соавторов [122, 133], О.И. Терешкиной и соавторов [133], Б.А. Парамонова [101], Э.А. Коржавых [79, 80]. Различные подходы к определению аэродисперсных лекарственных форм представлены на рисунке 1.10.

С целью более подробного изучения терминологии по аэродисперсным лекарственным формам был проведен поиск ОФС касающихся аэрозолей и спреев по российским (Государственная Фармакопея РФ XII издания [38], Государственная Фармакопея СССР XI издания [39], Государственная Фармакопея X издания) [40] и зарубежным фармакопеям (Государственная Фармакопея Украины [215], Фармакопея США [147], Британская Фармакопея 2009 [170]), а также были подвергнуты анализу нормативно-законодательные акты Российской Федерации [23] и зарубежных стран [8].

В результате анализа литературных источников было установлено, что в Государственной Фармакопее РФ XII [38], Государственной Фармакопее СССР XI издания [39], Государственной Фармакопее X издания [40], Государственной Фармакопее Украины 1 издания [215] отсутствуют общие фармакопейные статьи на лекарственную форму «спрей». В Государственной Фармакопее СССР XI издания [39] имеется только определение понятия лекарственной формы «аэрозоль». Фармакопея США [147] приводит определение термина «фармацевтический аэрозоль». В Британской Фармакопее 2009 в 3 томе [170] приводится определение лекарственной формы «спрей» и «назальный спрей».

По мнению **Е.В. Морозовой и соавторов** спрей можно рассматривать "ИЛИ КАК МОДИФИКАЦИЮ АЭРОЗОЛЕЙ", или "КАК САМОСТОЯТЕЛЬНУЮ ЛЕКАРСТВЕННУЮ ФОРМУ".

Согласно ее определению спрей - это «жидкая многодозовая лекарственная форма, предназначенная для обеспечения местного или системного эффекта путем высвобождения лекарственного средства (раствора, эмульсии, суспензии) из специального вида герметичной упаковки» [88,90]

И.П. Рудакова и соавторы считают, что лекарственные формы аэрозоль и спрей – "ЭТО БЛИЗКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, их отличие заключается только в технологии изготовления, потребительским свойствам и способу применения" [122, 133]

ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ АЭРОДИСПЕРСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

По мнению **О.И. Терешкиной и соавторов** спрей относится "К РАЗНОВИДНОСТЯМ АЭРОЗОЛЕЙ, А ТАКЖЕ ЯВЛЯЕТСЯ «ЧАСТНЫМ СЛУЧАЕМ» АЭРОЗОЛЕЙ". Спрей представляет собой «жидкую многодозовую лекарственную форму, предназначенная для обеспечения местного или системного эффекта путем высвобождения лекарственного средства (раствора, эмульсии, суспензии) из специального вида герметичной упаковки (баллон, распыляющее устройство) в виде капель, размер которых соответствует отверстию распыляющего устройства (пульверизатора)» [133]

Б.А. Парамонов приводит определение термина «аэрозоль», но в его работе нет определения термина «спрей». Аэрозоль, по его мнению, представляет собой «специфическую готовую лекарственную форму, в которой лекарственное вещество находится под давлением в баллоне и выделяется через клапанно-распределительную систему» [101]

В трудах **Э.А. Коржавых** приводится трактовка термина «аэрозоль», но также нет определения термина «спрей». По ее мнению лекарственная форма аэрозоль «представляет собой газообразную лекарственную форму (дисперсия лекарственного средства в газовой среде), которую получают в момент применения или непосредственно перед ним, путем распыления, либо разбрызгивания лекарственного препарата из аэрозольного устройства в струе газа-пропеллента» [79,80]

Рисунок 1.10 – Различные подходы к определению аэродисперсных лекарственных форм

Согласно определению «спрей - это раствор, эмульсия или суспензия, предназначенная для распыления», а «назальный спрей – это раствор, эмульсию или суспензия, предназначенная для распыления в носовой полости» [170]. В приложении 1 к Отраслевому стандарту ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» [23] дается трактовка терминов «аэрозоль» и «спрей».

В Приказе Министерства охраны здоровья Украины №235 от 26.06.2002 г. «Об утверждении Классификатора врачебных форм» имеется определение лекарственной формы «спрей», согласно которому «спрей представляет собой врачебную лекарственную форму, содержащую действующие и вспомогательные вещества различной консистенции, состоящую из баллона и клапанно-распылительной системы» [8].

В документе «Номенклатура лекарственных форм Евразийского экономического союза» [97] дается определение понятий «аэрозоль» и «спрей» (рис. 1.11).



Рисунок 1.11 – Определения терминов «аэрозоль» и «спрей», представленные в документе «Номенклатура лекарственных форм Евразийского экономического союза»

Кроме того, различие в трактовках понятий «аэрозоль» и «спрей» приводится в проекте ОФС «Аэрозоли и спреи» (рис. 1.12) [110].

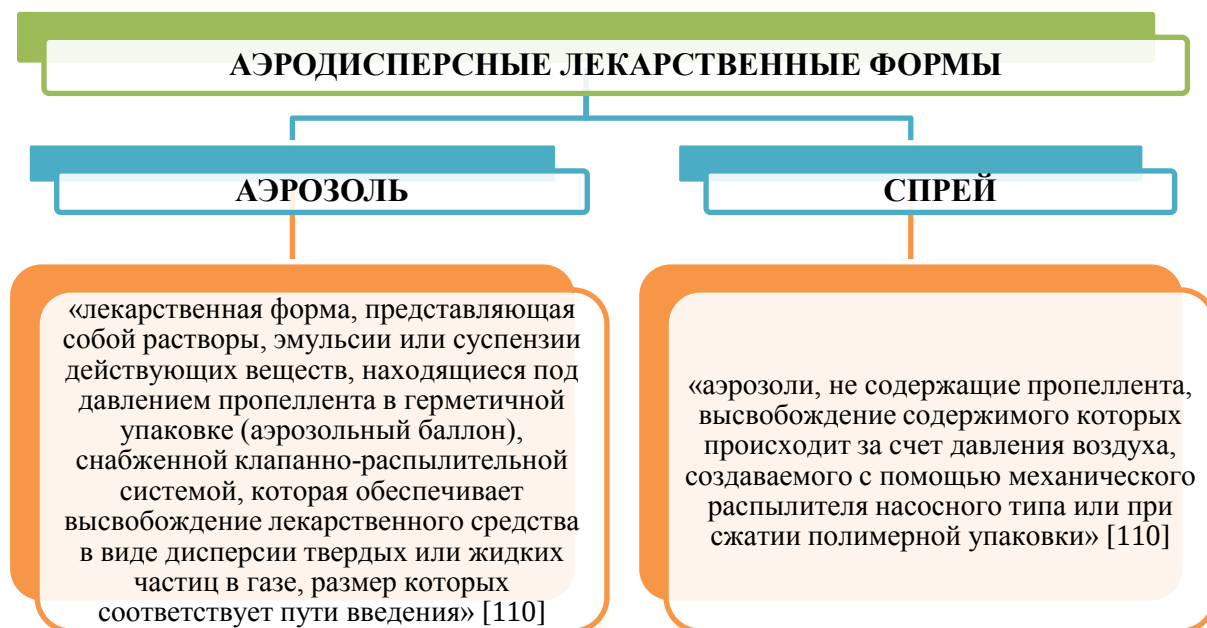


Рисунок 1.12 – Определения терминов «аэрозоль» и «спрей», представленные в проекте ОФС «Аэрозоли и спреи»

М.М. Губин и соавторы считают, что «отличие аэрозоля от спрея заключается в том, что в аэрозолях подача препарата из баллона производится за счет создания в нем избыточного давления, а извлечение происходит посредством открывания клапана, а при использовании спрея подача препарата производится за счет его механического выдавливания поршнем микронасоса, при этом давление во флаконе равно атмосферному» [44, 45]. Кроме того, отличия лекарственных форм аэрозоль и спрей также состоят «в конструктивных особенностях упаковки и размера частиц, образующихся при дозировании (распылении)» [44]. Упаковка для лекарственной формы аэрозоль представляет собой баллон под давлением с клапаном непрерывного или дозирующего действия, а в случае спрея - флакон с механическим микронасосом, давление во флаконе равно атмосферному. Размер образующихся частиц при использовании аэрозолей равен 2-5 мкм, а в случае спреев размер частиц всегда больше 5 мкм. В последнем случае отсутствует опасность попадания распыляемых частиц в легкие [44, 45]. По данным Е.А. Березиной и Е.В. Морозовой основной упаковкой для спреев является флакон. По их мнению, к упаковке должны предъявляться сле-

дующие требования: «форма, объем, материал, стандарт горла, эластичность, гибкость и безопасность (экологичность)» [29, 89].

Таким образом, анализ литературы показал, что существуют различные трактовки аэродисперсных лекарственных форм. На основании этого можно сформулировать свое определение термина «спрей». *Спрей – это готовая лекарственная форма, находящаяся под атмосферным давлением, содержащая в своем составе лекарственное средство в виде раствора, эмульсии или суспензии, высвобождаемое посредством клапанно-распылительной системы.*

В результате проведенного анализа было установлено, что практически отсутствует классификация спреев, но имеется литература, посвященная классификации аэрозолей по различным признакам.

Разработкой классификации аэрозолей занимались Г.С. Башура и Я.И. Хаджай [112], Б.А. Парамонов [101], а также другие ученые [28].

В настоящее время, аэрозоли классифицируют в зависимости от: агрегатного состояния частиц дисперсной фазы (ДФ); размера частиц ДФ; размеров конструкции аэрозольного устройства; по типу клапанно-распылительной системы аэрозольного устройства; в зависимости от вида пропеллента; цели применения; способа введения [28]; по назначению [112]; в зависимости от дисперсности лекарственного вещества, выделяемого из баллона [101].

Подробный анализ литературных источников [97, 110] показал, что аэрозоли и спреи можно классифицировать по количеству фаз и их использованию в медицинской практике. В зависимости от количества фаз аэрозоли делят на двухфазные и трехфазные, спреи на однофазные и двухфазные [110] (рисунок 3.1 в приложении 3), в зависимости от использования в медицинской практике аэрозоли делят на следующие группы: для ингаляций дозированные, для местного применения, для наружного применения, для нанесения на слизистую оболочку полости рта, аэрозоли назальные, аэрозоли подъязычные, аэрозоли трансдермальные и др. [97] (рисунок 3.2 приложения 3). Спреи классифицируют на спреи: для местного применения, для наружного применения, для слизи-

стой оболочки полости рта, спреи назальные, спреи подъязычные дозированные, спреи трансдермальные, спреи ушные [97] (рисунок 3.3 в приложении 3).

Важное значение имеет технология производства спреев. Большое количество работ касающихся разработки технологии спреев написано М.М. Губиным [45, 46, 48, 49, 50, 51]. По его мнению, важным преимуществом в технологии спреев является стадия стерилизации на заключительном этапе производства, которая обеспечивает стерильность препарата, но не гарантирует его апиrogenность [48]. По данным М.М. Губина производство спреев может осуществляться как с использованием автоматического (для крупносерийного производства), так и полуавтоматического оборудования (для мелкосерийного производства). Использование схемы производства с использованием полуавтоматического оборудования является очень важным, так как позволяет получить опытно-промышленные образцы спрея. Фирмой «ВИПС-МЕД» реализованы обе схемы производства спрея [51]. В схеме производства спреев М.М. Губин [51] выделяет следующие основные этапы: водоподготовка (включает очистку воду с использованием механических фильтров с последующей очисткой на установке двойного обратного осмоса, сбор очищенной воды в емкости для хранения с подогревом и постоянной циркуляцией), приготовление раствора (подача воды очищенной по трубопроводам из сборника в реактор, подача субстанции), обработка флаконов (подача воды очищенной из сборника в парогенератор и моечную установку, подача флаконов с загрузочного стола на транспортер, а затем в моечную установку, на поворотный стол, по конвейеру поступаю в сухожарый стерилизатор, где происходит термическая обработка, сбор флаконов в кассеты, подача флаконов на розлив), радиационная обработка микродозаторов, подача на транспортер, установка микродозаторов в чистой зоне под ламинаром, укупорка, упаковка (наклейка на флаконы самоклеющихся этикеток, упаковка в картонную коробку вместе с инструкцией, формирование групповой и транспортной упаковки) [51].

Согласно ГОСТ 17768-90 «Средства лекарственные (упаковка, маркировка, транспортирование и хранение)» упаковка аэрозолей представляет собой

«стеклянный аэрозольный баллон с защитным полиэтиленовым или полимерным покрытием или металлический аэрозольный баллон снабженный клапаном нажимным непрерывного действия или клапаном нажимным дозирующим» [22]. По ГФ СССР XI издания аэрозольная упаковка представляет собой «металлический или стеклянный баллон с защитным полимерным покрытием с клапанами дозирующими или непрерывного действия, снабженными распылителями или насадками соответствующих типов и предохранительными колпачками» [39].

Анализ литературы показал, что общая фармакопейная статья (ОФС) на лекарственную форму «Аэрозоли» включена в Государственную фармакопею СССР XI издания (ГФ XI), статья на лекарственную форму «спреи» в ГФ XI отсутствует [39]. В настоящее время имеется только проект ОФС «Аэрозоли и спреи» [110]. Государственная Фармакопея СССР XI издания регламентирует определение следующих *показателей качества аэрозолей*: «1.Измерение давления. 2.Проверка упаковки на герметичность. 3.Определение средней массы препарата в одной дозе (проводят для дозированных аэрозолей). 4.Определение процента выхода содержимого упаковки. 5.Определение величины частиц. 6.Количественное определение действующих веществ» [39].

Проект ОФС «Аэрозоли и спреи» предполагает контроль качества аэродисперсных лекарственных форм (аэрозолей и спреев) по показателям: «1. Измерение давления в упаковке (для аэрозолей). 2. Проверка упаковки на герметичность (для аэрозолей). 3.Определение процента выхода содержимого упаковки (для недозированных аэрозолей и спреев). 4. Определение средней массы дозы. 5.Определение количества доз (для дозированных аэрозолей и спреев). 6.Однородность дозирования (для дозированных аэрозолей и спреев, содержащих эмульсии или суспензии). 7.Однородность массы дозы (для дозированных аэрозолей и спреев, содержащих растворы). 8.Размер частиц (для неингаляционных аэрозолей и спреев, содержащих суспензию). 9.Респирабельная фракция (для ингаляционных аэрозолей)» [110].

Выводы по главе 1:

Таким образом, анализ литературы показал, что:

1. Группа противовирусных лекарственных препаратов является достаточно перспективной и представляет большой интерес для ученых. Изучение классификаций противовирусных лекарственных средств позволило определить место нового перспективного противовирусного препарата «Триазавирин» в них.

2. Важное место при лечении гриппа отводится этиотропным противовирусным препаратам. Лечение гриппа варьирует в назначении противовирусных лекарственных препаратов в зависимости от возраста и степени тяжести, а также от этапа оказания помощи (амбулаторный, стационарный).

3. В настоящее время отсутствуют работы, посвященные маркетинговым исследованиям фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ и аэродисперсных лекарственных форм, которые являются актуальными при создании новых лекарственных форм.

4. Наиболее перспективной с точки зрения лечебно-профилактического действия против гриппа и ОРВИ является лекарственная форма спрей.

5. В качестве наиболее перспективного противовирусного средства был выбран препарат «Триазавирин».

ГЛАВА 2. ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ОБЪЕКТЫ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Этапы проведения исследования

Работа выполнялась в соответствии с тремя этапами:

1 ЭТАП: ИНФОРМАЦИОННО – ПОИСКОВЫЙ.

Целью был сбор, обобщение и систематизация информации по: истории и классификациям противовирусных лекарственных препаратов для определения места нового противовирусного препарата «Триазавирин» в данных классификациях; лечению гриппа и ОРВИ в Российской Федерации; аэродисперсным ЛФ, трактовкам терминов аэрозоль и спрей с различных позиций, классификациям данных лекарственных форм, методам контроля качества; доклинических и клинических испытаниях триазавирина, о лекарственных формах, содержащих триазавирин. На данном этапе планировалось получить результаты о ситуации связанной с разработкой противовирусных лекарственных средств и лекарственных форм, планировалось найти современное перспективное лекарственное средство, которое может быть использовано для получения лечебно-профилактической лекарственной формы.

2 ЭТАП: АНАЛИТИЧЕСКИЙ.

Этап включал в себя сбор, анализ и систематизацию данных по: заболеваемости гриппом и ОРВИ в Российской Федерации за период с 2000 г. по 2012 г.; заболеваемости гриппом и ОРВИ в Свердловской области за период с 2004 г. по 2012 г. Целью подэтапов было проведение ретроспективного анализа заболеваемости позволяющего выявить тенденцию (динамику); фармацевтическому рынку противовирусных лекарственных препаратов Российской Федерации. Целью этапа был анализ фармацевтического рынка России и его сегмента – рынка противовирусных лекарственных препаратов, представленных подгруппой «J05A Противовирусные препараты прямого действия», относящейся к основной группе «J Противомикробные препараты системного действия» по ко-

личеству: МНН, торговых наименований (ТН), фирм производителей (ФП), стран производителей (СП), формам выпуска, по условию отпуска из аптечных организаций, по вхождению в Перечень ЖНВЛС; фармацевтическому рынку противовирусных лекарственных препаратов Свердловской области, включающий в себя изучение *ГОСПИТАЛЬНОГО СЕГМЕНТА*, включающего: анализ структуры ассортимента противовирусных лекарственных препаратов, назначаемых при лечении гриппа разной степени тяжести (с учетом сопутствующих заболеваний) в условиях стационара МАУ ГКБ №40 г.Екатеринбурга на основании анализа медицинских карт с листами врачебных назначений; изучение структуры ассортимента закупаемых противовирусных лекарственных препаратов МАУ ГКБ г.Екатеринбурга и *РОЗНИЧНОГО СЕГМЕНТА*, включающего: анализ потребительских предпочтений при выборе противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа на основании анкетного опроса; исследование ассортимента противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа на основании онлайн – опроса работников аптек и анализа товарных отчетов аптечной сети «Диолла» Свердловской области; фармацевтическому рынку аэродисперсных лекарственных форм (спреев). Целью этапа был анализ данных ЛФ по количеству: МНН, торговых наименований (ТН), фирм производителей (ФП), стран производителей (СП) и целью выявления необходимости в лекарственной форме на основе фармацевтической композиции, содержащей противовирусное лекарственное средство и другие вспомогательные компоненты. На данном этапе планировалось определить необходимую лекарственную форму и определить потребительские предпочтения покупателей данной лекарственной формы.

3 ЭТАП: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО – СТАНДАРТИЗАЦИОННЫЙ.

Этап включал в себя: построение псевдобинарной диаграммы фазовой растворимости; выбор наиболее оптимальных фармацевтических композиций; интегральную оценку качества экспериментальных составов с использованием функции обобщенной желательности Харрингтона; выбор одной наиболее оптимальной фармацевтической композиции; разработку лабораторной техноло-

гии получения назального спрея; оценку возможности масштабирования технологического процесса для разработки опытно-промышленной технологии производства спрея назального; выявление и оценку рисков при производстве лекарственной формы; валидацию наиболее критических стадий; разработку методик качественного и количественного определения компонентов назального спрея; изучение стабильности лекарственной формы и определение срока ее годности; разработку проекта фармакопейной статьи предприятия. Планировалось получить готовую лекарственную форму лечебно-профилактического действия.

Этапы проведения исследования представлены на рисунке 2.1.

2.2. Объекты, материалы и методы исследования

В работе при написании диссертации использовались следующие объекты, материалы и методы.

На 1 этапе исследования объектами служили данные зарубежной и отечественной литературы, нормативно – законодательные акты федерального и регионального уровней, отечественные и зарубежные фармакопеи. На данном этапе были использованы следующие материалы и методы: сбор, анализ и синтез информации, метод типологизации, методы структурного анализа и логического размышления.

На 2 этапе исследования объектами исследования были: при изучении *уровня заболеваемости гриппом и ОРВИ в Российской Федерации* выступали Государственные доклады Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ» за период с 2000 по 2013 гг.; *уровня заболеваемости гриппом и ОРВИ в Свердловской области* служили статистические данные (отчеты) по заболеваемости гриппом и ОРВИ МЗ СО, Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области (СО) за период с 2004-2012 гг.



Рисунок 2.1 – Этапы проведения исследования

При проведении исследования по изучению уровня заболеваемости гриппом и ОРВИ были использованы следующие статистические методы: ретроспективного анализа, «скользящей средней», «укрупнения интервалов», наименьших квадратов, вычисление ошибки с использованием критерия Шовене, определение среднего темпа прироста с целью выявления тенденции. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2007; *фармацевтического рынка противовирусных лекарственных препаратов Российской Федерации* были: отчеты компании DSM Group по фармацевтическому рынку Российской Федерации за 2013 год [97] и Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации [9]; *фармацевтического рынка противовирусных лекарственных препаратов Свердловской области* служили: А) при изучении *госпитального (больничного) сегмента*: 346 медицинских карт стационарных больных (с медико-технологическими листами ОМС и листами врачебных назначений) с диагнозом грипп за период с сентября 2009 года по январь 2010 года в период пандемии гриппа H1N1; отчеты по закупкам лекарственных препаратов Территориального Фонда Обязательного Медицинского Страхования Свердловской области (ТФОМС СО) за период 1 квартал 2011 г. – 1 квартал 2012 г.; Б) при изучении *розничного сегмента*: 194 анкеты потребителя фармацевтической продукции за период 2011 год; 72 он-лайн анкеты работников аптечных организаций. Данное анкетирование проводилось в период с ноября 2013 года по июнь 2014 года. Опрос проводился с помощью онлайн – анкеты с использованием опросной формы Google (<https://docs.google.com>). Рассылка анкет проводилась по электронной почте; сводные товарные отчеты по продажам противовирусных ЛП аптечной сети «Диолла» Свердловской области, представленной 13 аптеками, за период с 1 января 2012 по 31 декабря 2012 г.; рынка аэродисперсных лекарственных форм (спреев) был Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации.

На 3 этапе при постановке эксперимента с целью разработки фармацевтической композиции для назального спрея использовались фармацевтические

субстанции и вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению и соответствующие требованиям нормативной документации (ГФ XII издания, частные фармакопейные статьи, фармакопейные статьи предприятия), приборы и оборудование соответствующее техническим (метрологическим) характеристикам.

Фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества.

Триазавирин – натриевая соль 2-метилтио-6-нитро-7-оксо-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с] [1,2,4]триазина. Содержит не менее 97,0% действующего вещества в пересчете на сухое вещество. Мелкокристаллический порошок желтого или желто-зеленого цвета. Умеренно растворим в воде, растворим в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, практически не растворим в ацетоне и хлороформе. Производитель: ООО "Завод Медсинтез". Нормативный документ: ФС 000279-141211 Триазавирин субстанция [150].

Морская соль представляет по показателю «Описание» порошок белого или почти белого цвета, однородный, гигроскопичен. Производитель: «Биотек Марин», Франция. Нормативный документ: СТП 00480201-363-2012.

Вода очищенная и вода для инъекций представляет по показателю «Описание» бесцветную прозрачную жидкость, без запаха и вкуса. Имеет нейтральную реакцию среды (рН от 5,0 до 7,0). Нормативный документ: ФС 42-2619-97 Вода очищенная [148], ФС 42-2620-97 Вода для инъекций [149].

Разработка оптимальной фармацевтической композиции основывалась на данных эксперимента базирующегося на *построении псевдобинарной диаграммы фазовой растворимости*. Выбор наиболее оптимальной композиции проводился на основании *функции обобщенной желательности по Харрингтону*, предложенной в работе Н.Н. Желонкина [67].

При постановке эксперимента, а также при проведении стандартизации в работе использовалось следующее оборудование и приборы: спектрофотометр СФ-2000 - однолучевой спектрофотометр с диодной матрицей имеющий диапазон длин волн от 190 нм. до 1100 нм.; рН-метр «АНИОН 4100»; аналитические весы; электронные весы; жидкостный хроматограф Flexar F 15 (Перкин Эл-

мер); атомно-абсорбционный спектрофотометр; эмиссионный спектрометр параллельного действия с индуктивно-связанной плазмой Shimadzu ICPE-9000; мерные колбы на 25 мл. и 250 мл.; мерные цилиндры на 10 мл.; пробирки, пипетки и др.

При проведении стандартизации использовались следующие вещества: растворители: вода очищенная (ФС 42-2619-97) [148], вода для инъекций (ФС 42-2620-97) [149]; реактивы: раствор едкого натра, раствор азотной кислоты, реактив Нesslerа, раствор меди сульфата, раствор серебра нитрата, раствор бария хлорида, раствор цинк-уранил ацетата, раствор калия карбоната, раствор калия пирометаллата, раствор аммония оксалата, раствор аммония хлорида, раствор аммиака, раствор натрия фосфата, концентрированная хлороводородная кислота; титрованные растворы: 0,01 М раствор кислоты серной; фармацевтические субстанции: натрия хлорид, магний металлический, кальция карбонат, калия хлорид; индикаторы: метилового оранжевого раствор.

Определение показателей качества проводилось в соответствии с требованиями ГФ XII издания [38]. *Растворимость* субстанции определяли в соответствии с требованиями ГФ XII, часть 1, стр.92 (ОФС 42-0049-07) [38]. Определения *прозрачности* исследуемого раствора проводилось в соответствии с требованиями ГФ XII ОФС 42-0051-07 Прозрачность и степень мутности жидкостей (с.98-101) [38]. Определение *цветности (окраски жидкости)* исследуемого раствора проводилось в соответствии с требованиями ГФ XII ОФС 42-0050-07 Степень окраски жидкостей (с.93-98) [38]. Водородный показатель определяли в соответствии с требованиями ГФ XII, часть 1, стр.92 (ОФС 42-0049-07) [38]. Спектр исследуемого раствора определялся в соответствии с требованиями ГФ XII, часть 1, стр.56-62 (ОФС 42-0042-07) [10]. Количественное определение *триазавирина* в исследуемом составе проводили с использованием спектрофотометрического метода в соответствии с требованиями ГФ XII, часть 1, стр.56-62 (ОФС 42-0042-07) [38]. Кроме того, для количественного определения триазавирина в фармацевтической композиции использовался метод ВЭЖХ. Определение проводилось в соответствии с требованиями ОФС 42-

0096-09 «Высокоэффективная жидкостная хроматография». Анализ выполнялся на жидкостном хроматографе Flexar F 15 (Перкин Элмер). Элементный анализ компонентов фармацевтической композиции проводили с использованием эмиссионной спектрометрии и атомно-абсорбционной спектрометрии в соответствии с требованиями ГФ XII, часть 1 [38].

Изучение сроков годности и стабильности проводили на основании ОФС 42-0075-07 «Сроки годности лекарственных средств» (ГФ XII, часть 1, стр. 488-493) [38], а также на основании проекта ОФС «Сроки годности лекарственных средств».

Валидацию методик осуществляли в соответствии с требованием ГФ XII [38], а также на основании других литературных источников [20, 25, 26, 34, 35, 123, 124].

ГЛАВА 3. МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В РАМКАХ ИЗУЧЕНИЯ РЫНКА И ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ОБЪЕМ И СТРУКТУРУ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

3.1 Анализ уровня заболеваемости населения гриппом и ОРВИ в Российской Федерации и Свердловской области

Заболеваемость населения гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями в Российской Федерации

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп – это группа социально значимых заболеваний, которые характеризуются наибольшей распространенностью. В мире каждый год болеют гриппом и ОРВИ до 500 миллионов человек, а в Российской Федерации до 30 миллионов человек [41, 52, 126, 127, 128, 132]. Для них характерны осложнения как в период самого заболевания (чаще всего поражается дыхательная система (в форме пневмонии) и увеличивается число сердечно - сосудистых заболеваний), так и после перенесенной инфекции, которые могут привести и к летальному исходу [43, 183, 212].

В результате проведенного анализа Государственных докладов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ» [9-18] было установлено, что за период с **января 2000 по декабрь 2012 года** было зарегистрировано в РФ 368 635 087 случаев ОРВИ (грипп + ОРЗ) и 15 652 817 случаев гриппа.

За период 2000-2012 гг. наибольшая заболеваемость ОРВИ (грипп + ОРЗ) была в 2009 г. (33 300 000 случаев) и 2011 г. (30 000 000 случаев). Показатели заболеваемости по ОРВИ составили 23 458,9 и 21 556,6 на 100 тыс. населения соответственно. Что касается гриппа, то за данный период наибольшая заболеваемость гриппом была отмечена в 2000 г. (4 339 293 случаев), 2001 г. (1 997 401 случая) и 2003 г. (3 468 857 случаев). Показатели заболеваемости по

гриппу составили 2 973,3; 1 375,7 и 2 416,9 на 100 тыс. населения соответственно (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Заболеваемость ОРВИ (грипп + ОРЗ) и гриппом в Российской Федерации (РФ) в 2000-2012 гг. [9-18]

Го- ды	Численность населения (N)	Зарегист- рировано случаев ОРВИ (грипп и ОРЗ) (абс. число) (A)	Удель- ный вес ОРВИ (грипп и ОРЗ), %	Показатель заболевае- мости ОР- ВИ на 100 тыс. насе- ления (I)	Зарегистри- ровано случаев гриппа (абс. число) (A)	Удель- ный вес гриппа, %	Показатель заболевае- мости гриппом на 100 тыс. населения (I)
1	2	3	4	5	6	7	8
2000	146 890 128	29 549 199	8,02	20 247,0	4 339 293	27,72	2 973,3
2001	146 303 611	27 670 991	7,51	19 058,6	1 997 401	12,76	1 375,7
2002	145 166 731	27 746 573	7,53	19 216,8	1 719 106	10,98	1 190,6
2003	144 963 650	28 709 726	7,79	20 003,2	3 468 857	22,16	2 416,9
2004	144 168 205	26 397 600	7,16	18 259,9	925 763	5,91	640,4
2005	143 474 219	26 718 177	7,25	18 577,4	917 790	5,86	638,1
2006	142 753 551	27 080 000	7,35	18 926,9	503 800	3,22	352,1
2007	142 220 968	27 680 000	7,51	19 429,4	504 300	3,22	353,9
2008	142 008 838	27 450 000	7,45	19 314,1	322 500	2,06	226,9
2009	141 903 979	33 300 000	9,03	23 458,9	592 516	3,79	417,4
2010	142 856 536	28 000 000	7,60	18 892,2	27 346	0,17	19,28
2011	142 865 433	30 000 000	8,14	21 556,6	309 510	1,98	217,16
2012	143 056 383	28 332 821	7,69	19 818,6	24 635	0,16	17,23
Ито- го	---	368635087	100,00	---	15 652 817	100,00	---

Математическая обработка, проведенная с помощью статистических методов (метод «скользящей средней», метод «укрупнения интервалов», метод наименьших квадратов, вычисление ошибки с использованием критерия Шовене, определение среднего темпа прироста с целью выявления тенденции) позволила определить тенденцию по заболеваемости ОРВИ (грипп + ОРЗ) в Российской Федерации за период 2000 - 2012 гг.

На рисунке 3.1 приводятся показатели заболеваемости ОРВИ (грипп + ОРЗ) в Российской Федерации на 100 тысяч населения с учетом тенденции вычисленной по функции наименьших квадратов $y=a+b*x$ соответственно.

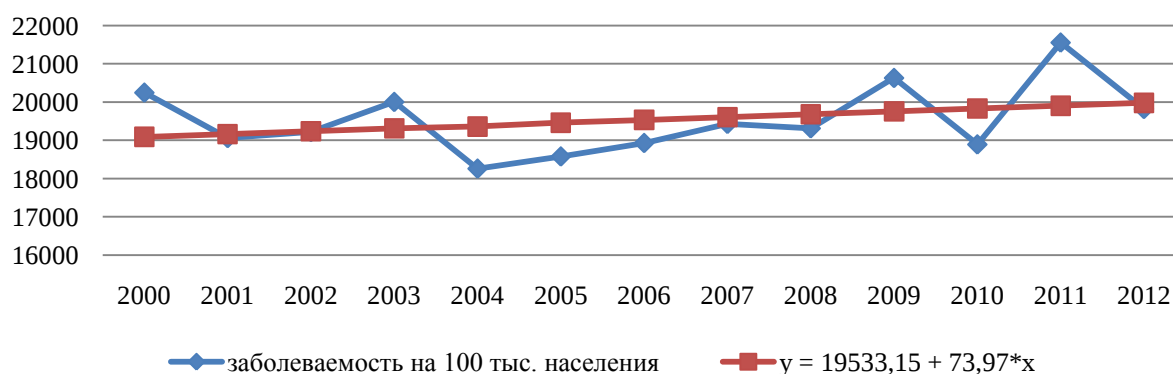


Рисунок 3.1 – Заболеваемость ОРВИ (грипп+ОРЗ) в Российской Федерации за период 2000 – 2012 гг. (показатель на 100 тыс. населения)

При выравнивании динамического ряда методом наименьших квадратов по функции $y = 19533,15 + 73,97 \cdot x$ и средним темпом прироста 0,75% свидетельствует, что выявлена стабильная многолетняя тенденция роста заболеваемости ОРВИ. Это свидетельствует о необходимости проведения лечебно-профилактических мероприятий, вакцинации населения, а также о необходимости разработки новых более эффективных противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа.

Заболеваемость населения гриппом и ОРВИ в Свердловской области

По данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Свердловской области (СО) (<http://sverdl.gks.ru/>) в СО (по состоянию на 01.01.2013 г.) проживает 4315830 человек, в т.ч. 3628452 городского (или 84,07%) и 687378 сельского населения (или 15,93%) [136].

В результате проведенного анализа статистических данных по заболеваемости гриппом и ОРВИ МЗ СО, Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области (СО), было установлено, что за период с января 2004 по декабрь 2012 года было зарегистрировано в Свердловской области (СО) 8 137 702 случаев ОРВИ (грипп + ОРЗ) и 56 689 случаев гриппа (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Заболеваемость ОРВИ (грипп + ОРЗ) и гриппом в Свердловской области (СО) в 2004-2012 гг.

Годы	Численность населения (N)	Зарегистрировано случаев ОРВИ (грипп и ОРЗ) (абс. число) (A)	Удельный вес ОРВИ (грипп и ОРЗ), %	Показатель заболеваемости ОРВИ (грипп и ОРЗ) на 100 тыс. населения (I)	Зарегистрировано случаев гриппа (абс. число) (A)	Удельный вес гриппа, %	Показатель заболеваемости гриппом на 100 тыс. населения (I)
1	2	3	4	5	6	7	8
2004	4 448 097	815 672	10,02	17 186,7	18 423	32,50	388,17
2005	4 428 229	851 220	10,46	19 222,7	19 695	34,74	444,79
2006	4 409 731	806 140	9,91	19 074	924	1,63	21,87
2007	4 399 738	853 278	10,49	20 189,4	2 294	4,05	54,28
2008	4 395 617	828 251	10,18	19 597,4	971	1,71	22,98
2009	4 394 649	1 074 001	13,20	25 527,5	11 725	20,68	278,72
2010	4 297 747	928 001	11,40	22 169	180	0,32	4,31
2011	4 297 227	1 048 623	12,89	24 905,7	2 438	4,30	57,90
2012	4 307 594	932 516	11,45	22 310,3	39	0,07	0,93
Итого		8 137 702	100,00	-	56 689	100,00	-

За 2004-2012 гг. наибольшая заболеваемость ОРВИ (грипп + ОРЗ) была в 2009 г. (1074 001 случаев), 2010 г. (928 001 случаев), 2011 г. (1 048 623 случаев) и 2012 г. (932 516 случаев). Показатели заболеваемости по ОРВИ составили 25527,5; 22169; 24905,7 и 22310,3 на 100 тыс. населения соответственно. Что касается гриппа, то за данный период наибольшая заболеваемость гриппом была отмечена в 2005 г. (19 695 случаев), 2004 г. (18 423 случая) и 2009 г. (11 725 случаев). Показатели заболеваемости по гриппу составили 444,79, 388,17 и 278,72 на 100 тыс. населения соответственно.

Математическая обработка проводилась с использованием тех же методов, что и при анализе заболеваемости ОРВИ (грипп + ОРЗ) в Российской Федерации.

На рисунке 3.2 приводятся показатели заболеваемости ОРВИ (грипп + ОРЗ) в Свердловской области на 100 тысяч населения с учетом тенденции вычисленной по функции наименьших квадратов $y=a+b*x$ соответственно.

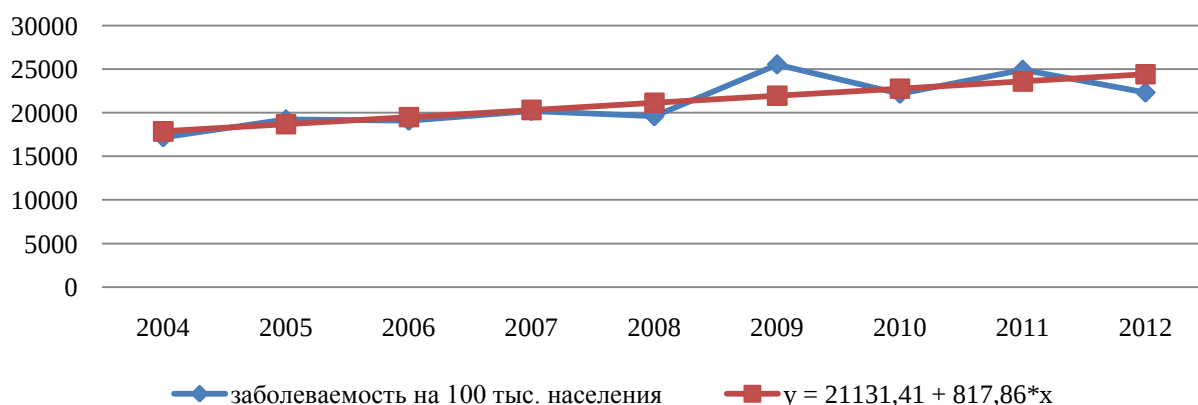


Рисунок 3.2 – Заболеваемость ОРВИ (грипп + ОРЗ) в Свердловской области за период 2004 – 2012 гг. (показатель на 100 тыс. населения)

При выравнивании динамического ряда методом наименьших квадратов по функции $y = 21131,41 + 817,86 \cdot x$ и средним темпом прироста 7,74% свидетельствует о том, что выявлена многолетняя тенденция к *росту заболеваемости ОРВИ*, что также о необходимости разработки новых противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ.

Данные по заболеваемости гриппом и ОРВИ (грипп+ОРЗ) за 2013 год в Российской Федерации, полученные из Государственного доклада «О состоянии санитарно - эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году» показывают [19], что уровень заболеваемости ОРВИ (грипп + ОРЗ) вырос на 7,22%, а по гриппу в 4,1 раза по сравнению с 2012 годом. Показатели регистрируемой суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ в Российской Федерации и Свердловской области свидетельствуют о сохраняющейся до настоящего времени актуальности проблемы профилактики этих инфекций. По данным Семеновой Л.В. эпидемический процесс гриппа в Свердловской области в многолетней динамике характеризуется ежегодно повторяющимися эпидемиями с доминирующим вовлечением в него детей в возрасте до 14 лет [129].

Если для профилактики гриппа, доля которого в суммарной заболеваемости ОРВИ составляет 25%, разработаны и широко применяются гриппозные вакцины, то для защиты от вирусов негриппозной этиологии единственным

способом является неспецифическая профилактика. В этой связи *перспективным направлением может быть поиск и внедрение в практику здравоохранения лекарственных препаратов, особенно в форме спреев и аэрозолей, подавляющих репродукцию вирусов в клетках дыхательных путей человека* [129].

3.2. Современное состояние фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств Российской Федерации

Важным этапом при создании любого нового лекарственного препарата, как лечебного, так и профилактического действия является анализ общей ситуации на фармацевтическом рынке, определение его сегментации. В этой связи важным является исследование ассортимента противовирусных средств, присутствующих в настоящее время на фармацевтическом рынке Российской Федерации.

Объектом диссертационного исследования является фармацевтический рынок Российской Федерации и его сегмент рынок противовирусных лекарственных средств, представленный подгруппой «J05A Противовирусные препараты прямого действия», относящейся к основной группе «J Противомикробные препараты системного действия». В результате контент-анализа номенклатуры фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств, проведенного на основании данных Государственного реестра лекарственных средств РФ [37], было установлено, что группа J05A составляет 1,69% от общего количества зарегистрированных лекарственных средств (всего зарегистрировано 14 992 наименования по состоянию на 2011 год). Общий ассортимент группы «J05A Противовирусные препараты прямого действия» представлен в таблице 3.3 и на рисунке 3.3.

Таблица 3.3 – Сводная таблица данных по группе J05A Противовирусные препараты прямого действия

№	Код АТХ	Наименование подгруппы	Количество МНН	Уд. вес, %	Количество торговых наименований (ТН) (ЛП + фармацевтические субстанции)	Уд. вес, %	Количество фирм производителей	Уд. вес, %	Количество стран производителей	Уд. вес, %	Количество форм выпуска	Уд. вес, %	Количество ТН ЛП	Количество ТН ЛП отпускаемых по рецепту врача	Количество ТН ЛП входящих в список ЖНВЛП
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	J05AB	Нуклеозиды и нуклеотиды	4	10,26	101	39,92	61	38,61	14	29,17	7	18,42	85	58	79
2	J05AC	Циклические амины	1	2,56	18	7,11	17	10,76	4	8,33	4	10,53	15	3	---
3	J05AE	HIV-протеиназы ингибиторы	6	15,38	15	5,92	10	6,33	8	16,67	5	13,16	15	15	7
4	J05AF	Нуклеозиды и нуклеотиды — ингибиторы обратной транскриптазы	8	20,51	42	16,60	20	12,66	7	14,58	5	13,16	37	37	25
5	J05AG	Ненуклеозиды — ингибиторы обратной транскриптазы	2	5,13	8	3,16	5	3,16	4	8,33	4	10,53	7	7	4
6	J05AH	Ингибиторы нейраминидазы	2	5,13	4	1,58	2	1,26	2	4,17	3	7,89	4	4	3
7	J05AR	Противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекций в комбинациях	3	7,69	3	1,19	1	0,64	1	2,08	1	2,63	3	3	---
8	J05AX	Прочие противовирусные препараты	13	33,33	62	24,50	42	26,58	8	16,67	9	23,68	43	17	5
	Итого		39	100	253	100	158	100	48	100	38	100	209	144	123

*жирным шрифтом выделены показатели, имеющие наибольший вес

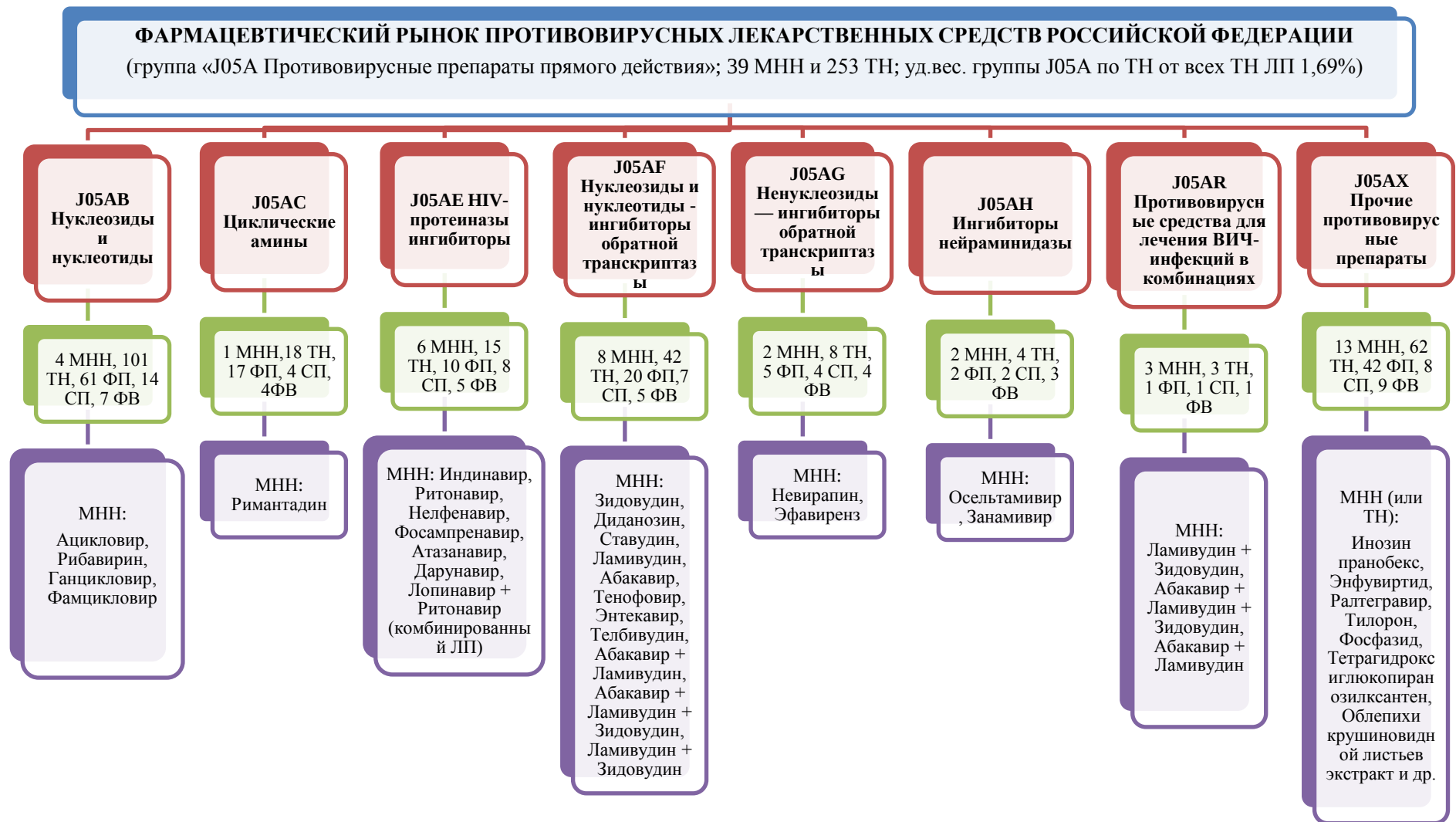


Рисунок 3.3 – Контент-анализ номенклатуры фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств

Группа «J05A Противовирусные препараты прямого действия» представлена 39 действующими веществами под МНН, 253 торговыми наименованиями и 8 подгруппами: J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды, J05AC Циклические амины, J05AE HIV-протеиназы ингибиторы, J05AF Нуклеозиды и нуклеотиды - ингибиторы обратной транскриптазы, J05AG Ненуклеозиды — ингибиторы обратной транскриптазы, J05AH Ингибиторы нейраминидазы, J05AR Противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекций в комбинациях, J05AX Прочие противовирусные препараты (рисунок 3.3).

Анализ группы по количеству *МНН* показал, что наибольший удельный вес имеют подгруппы «J05AX Прочие противовирусные препараты» (33,33%), «J05AF Нуклеозиды и нуклеотиды - ингибиторы обратной транскриптазы» (20,51%) и «J05AE HIV-протеиназы ингибиторы» (15,38%), а наименьший – подгруппы «J05AG Ненуклеозиды - ингибиторы обратной транскриптазы» (5,13%), «J05AH Ингибиторы нейраминидазы» (5,13%) и «J05AC Циклические амины» (2,56%) (рис.3.4а). Большое количество МНН в подгруппе «J05AX Прочие противовирусные препараты» можно объяснить тем, что в ней находятся препараты с различным механизмом действия, используемые при разных вирусных заболеваниях.

В результате анализа группы по количеству *торговых наименований* было установлено, что наибольший удельный вес имеют подгруппы «J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды» (39,92%), «J05AX Прочие противовирусные препараты» (24,50%) и «J05AF Нуклеозиды и нуклеотиды - ингибиторы обратной транскриптазы» (16,60%), а наименьший – подгруппы «J05AH Ингибиторы нейраминидазы» (1,58%) и «J05AR Противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекций в комбинациях» (1,19%) (рис.3.4б). Наибольшее количество торговых наименований в подгруппе «J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды» может быть связано с тем, что в ней в основном представлены препараты, используемые для лечения герпетических инфекций, которые наиболее распространены среди населения. Кроме того, герпетическая инфекция чаще всего выступает в качестве сопутствующего заболевания.

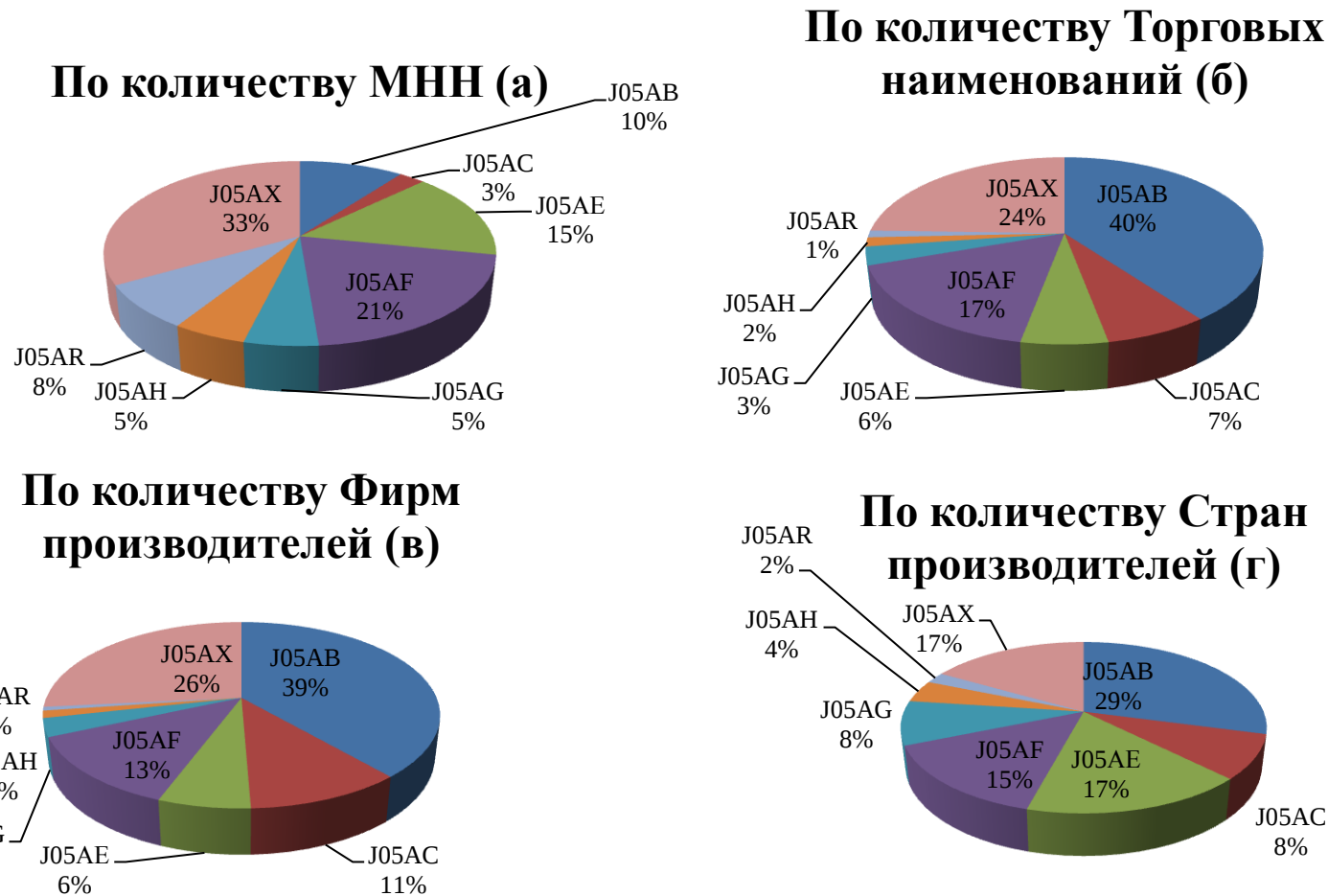


Рисунок 3.4 – Удельный вес 8 подгрупп в группе «J05A Противовирусные препараты прямого действия» по количеству МНН (а), торговых наименований (б), фирм производителей (в) и стран производителей (г) (в %)

Также было установлено, что подгруппа «J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды» представлена 61 ФП (31 ФП российские и 30 ФП иностранные); подгруппа «J05AC Циклические амины» представлена 17 ФП (13 ФП российские и 4 ФП иностранные); подгруппа «J05AE HIV-протеиназы ингибиторы» представлена 10 ФП (1 ФП российская и 9 ФП иностранные); подгруппа «J05AF Нуклеозиды и нуклеотиды — ингибиторы обратной транскриптазы» представлена 20 ФП (9 ФП российские и 11 ФП иностранные);

Таблица 3.4 – Сводная таблица данных по группе J05A Противовирусные препараты прямого действия (по количеству фирм производителей)

№	Код АТХ	Наименование подгруппы	Фирма производитель (ФП)	Уд. вес ФП в группе J05A, %	Фирма производитель (ФП)			
					российские		иностраные	
					Количество ФП	Уд. вес в подгруппе, %	Количество ФП	Уд. вес в подгруппе, %
1	J05AB	Нуклеозиды и нуклеотиды	61	38,61	31	50,82	30	49,18
2	J05AC	Циклические амины	17	10,76	13	76,47	4	23,53
3	J05AE	HIV-протеиназы ингибиторы	10	6,33	1		9	
4	J05AF	Нуклеозиды и нуклеотиды — ингибиторы обратной транскриптазы	20	12,66	9	45,00	11	55,00
5	J05AG	Ненуклеозиды — ингибиторы обратной транскриптазы	5	3,16	1	20,00	4	80,00
6	J05AH	Ингибиторы нейраминидазы	2	1,26	1	50,00	1	50,00
7	J05AR	Противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекций в комбинациях	1	0,64	0	0,00	1	100,00
8	J05AX	Прочие противовирусные препараты	42	26,58	33	78,57	9	21,43
		Итого:	158	100,00	89 (56,33 % от всех ФП)	---	69 (43,67 % от всех ФП)	---

Подгруппа «J05AG Ненуклеозиды — ингибиторы обратной транскриптазы» представлена 5 ФП (1 ФП российская и 4 ФП иностранные); подгруппа «J05АН Ингибиторы нейраминидазы» представлена 2 ФП (1 ФП российская и 1 ФП иностранная); подгруппа «J05AR Противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекций в комбинациях» представлена только иностранными производителями и подгруппа «J05AX Прочие противовирусные препараты» представлена 42 ФП (33 ФП российские и 9 ФП иностранные). Сводные результаты анализа представлены в таблице 3.4.

Анализ группы по количеству фирм производителей (ФП) показал, что наибольший удельный вес занимают подгруппы «J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды» (38,61%), «J05AX Прочие противовирусные препараты» (26,58%) и «J05AF Нуклеозиды и нуклеотиды - ингибиторы обратной транскриптазы» (12,66%), а наименьший – подгруппы «J05AR Противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекций в комбинациях» (0,64%) и «J05АН Ингибиторы нейраминидазы» (1,26%) (рис.3.4в). Большое количество фирм производителей в подгруппах «J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды», «J05AX Прочие противовирусные препараты» и «J05AF Нуклеозиды и нуклеотиды - ингибиторы обратной транскриптазы» связано с тем, что данные подгруппы представлены большим количеством торговых наименований. Кроме того, в данных подгруппах представлены препараты, используемые для лечения герпетических инфекций, лечения и профилактики гриппа и ОРВИ, лечения ВИЧ-инфекции и гепатитов. Препараты данных подгрупп являются достаточно востребованными и обладают высоким спросом среди населения.

Доля отечественных фирм-производителей на рынке противовирусных препаратов составляет 56,33%. Доля импортных (иностраных) фирм-производителей 43,67 %. Среди отечественных лидируют фирмы: ЗАО «ФП «Оболенское», АЗТ Фарма К.Б. ООО и ЗАО "Вертекс", а среди импортных (иностраных): ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Хетеро Драгс Лимитед и страны: Великобритания, Индия и Китай.

Дальнейший анализ группы «J05A Противовирусные препараты прямого действия» по количеству стран производителей (СП) показал, что данная группа представлена 22 странами производителями (СП) (Россия + 21 СП зарубежные). Детальный анализ группы по количеству стран производителей (СП) позволил установить, что наибольший удельный вес имеют подгруппы «J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды» (29,17%), «J05AX Прочие противовирусные препараты» (16,67%), «J05AE HIV- протеиназы ингибиторы» (16,67%) и «J05AF Нуклеозиды и нуклеотиды - ингибиторы обратной транскриптазы» (14,58%), а наименьший – подгруппы «J05AH Ингибиторы нейраминидазы» (4,17%) и «J05AR Противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекций в комбинациях» (2,08%) (таблица 3.5 и рис.3.4г).

Таблица 3.5 – Сводная таблица данных по группе J05A Противовирусные препараты прямого действия (по странам производителям)

№	Код АТХ	Наименование подгруппы	Страна производитель (СП)	Уд. вес СП в группе J05A, %	СП			
					Россия		Другие страны	
					Количество СП	Уд. вес в подгруппе, %	Количество СП	Уд. вес в подгруппе, %
1	J05AB	Нуклеозиды и нуклеотиды	14	29,17	1	7,14	13	92,86
2	J05AC	Циклические амины	4	8,33	1	25,00	3	75,00
3	J05AE	HIV-протеиназы ингибиторы	8	16,67	1	12,50	7	87,50
4	J05AF	Нуклеозиды и нуклеотиды — ингибиторы обратной транскриптазы	7	14,58	1	14,29	6	85,71
5	J05AG	Ненуклеозиды — ингибиторы обратной транскриптазы	4	8,33	1	25,00	3	75,00
6	J05AH	Ингибиторы нейраминидазы	2	4,17	1	50,00	1	50,00
7	J05AR	Противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекций в комбинациях	1	2,08	0	0,00	1	100,00
8	J05AX	Прочие противовирусные препараты	8	16,67	1	12,50	7	87,50

Анализ группы противовирусных препаратов по количеству стран производителей показал, что лидерами на рынке являются: Россия (56,13%), Великобритания (9,09%), Индия (5,93%) и Швейцария (5,14%) (рис.3.5).

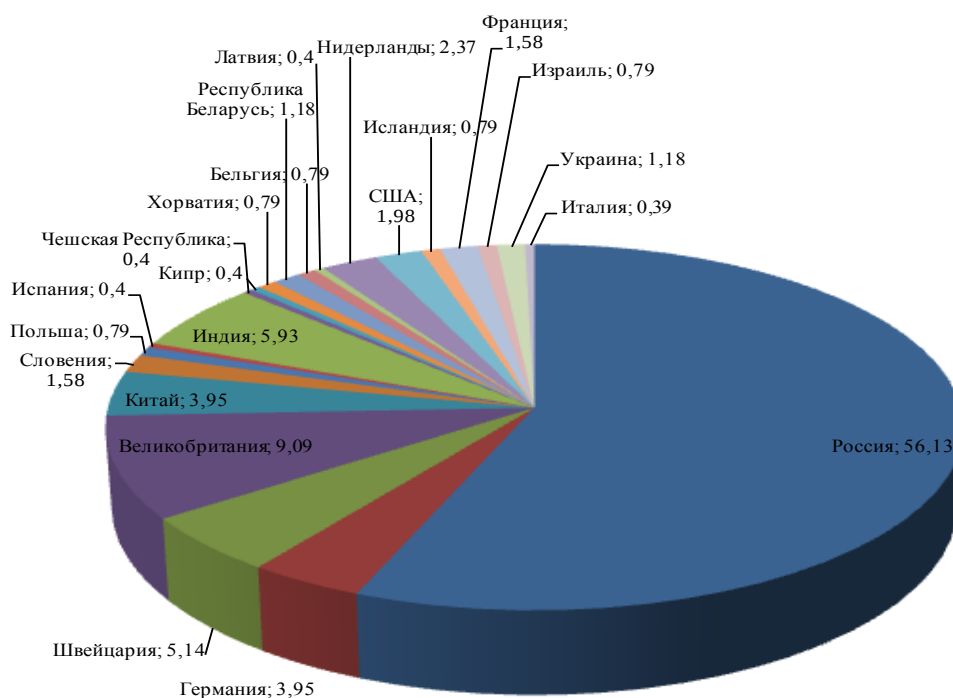


Рисунок 3.5 - Удельный вес по количеству стран производителей в группе «J05A Противовирусные препараты прямого действия» (в %)

Анализ группы противовирусных препаратов по количеству форм выпуска показал, что наибольший удельный вес занимают таблетки (37,94%), капсулы (17,39%), субстанции (17,00%) и мази (11,86%) (рис. 3.6).

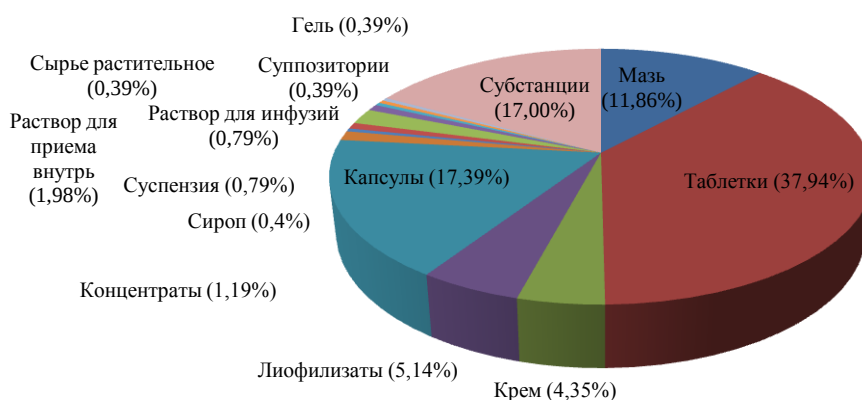


Рисунок 3.6 – Удельный вес 8 подгрупп по количеству форм выпуска в группе «J05A Противовирусные препараты прямого действия» (в %)

Таблица 3.6 - Сводная таблица данных по группе «J05A Противовирусные препараты прямого действия» по признаку «условия отпуска из аптек»

№	Код АТХ	Наименование под-группы	Количество ТН ЛП	ТН противовирусных ЛП			
				ТН ЛП, отпускаемые из аптек по рецепту врача		ТН ЛП, отпускаемые из аптек без рецепта врача	
				Количество	Уд.вес в подгруппе, %	Количество	Уд.вес в подгруппе, %
1	J05AB	Нуклеозиды и нуклеотиды	85	58	68,24	27	31,76
2	J05AC	Циклические амины	15	3	20,00	12	80,00
3	J05AE	НIV-протеиназы ингибиторы	15	15	100,00	---	---
4	J05AF	Нуклеозиды и нуклеотиды — ингибиторы обратной транскриптазы	37	37	100,00	---	---
5	J05AG	Ненуклеозиды — ингибиторы обратной транскриптазы	7	7	100,00	---	---
6	J05AH	Ингибиторы нейраминидазы	4	4	100,00	---	---
7	J05AR	Противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекций в комбинациях	3	3	100,00	---	---
8	J05AX	Прочие противовирусные препараты	43	17	39,53	26	60,47
		Итого:	209	144 (68,90 % от всех ЛП)	---	65 (31,10% от всех ЛП)	---

В результате проведенного анализа группы противовирусных препаратов по формам выпуска было установлено, что на рынке в основном присутствуют таблетированные лекарственные формы (37,94%), а назальные лекарственные формы (капли и спреи (аэрозоли) для носа) отсутствуют. Так же недостаточно и

мазей для носа, поэтому целесообразным становится разработка данных лекарственных форм.

Анализ группы противовирусных препаратов по признаку «условия отпуска из аптек» показал, что 68,90 % (144 ТН из 209 ТН) противовирусных лекарственных препаратов отпускаются из аптек по рецепту врача (таблица 3.6).

Из таблицы 3.6 видно, что 5 из 8 подгрупп: «J05AE HIV- протеиназы ингибиторы», «J05AF Нуклеозиды и нуклеотиды — ингибиторы обратной транскриптазы», «J05AG Ненуклеозиды — ингибиторы обратной транскриптазы», «J05AH Ингибиторы нейраминидазы», «J05AR Противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекций в комбинациях» представлены лекарственными препаратами, отпускаемыми из аптек только по рецепту врача, и только три подгруппы представлены как рецептурными, так и безрецептурными лекарственными препаратами. Наибольший удельный вес безрецептурных лекарственных препаратов имеется в подгруппах «J05AC Циклические амины» и «J05AX Прочие противовирусные препараты».

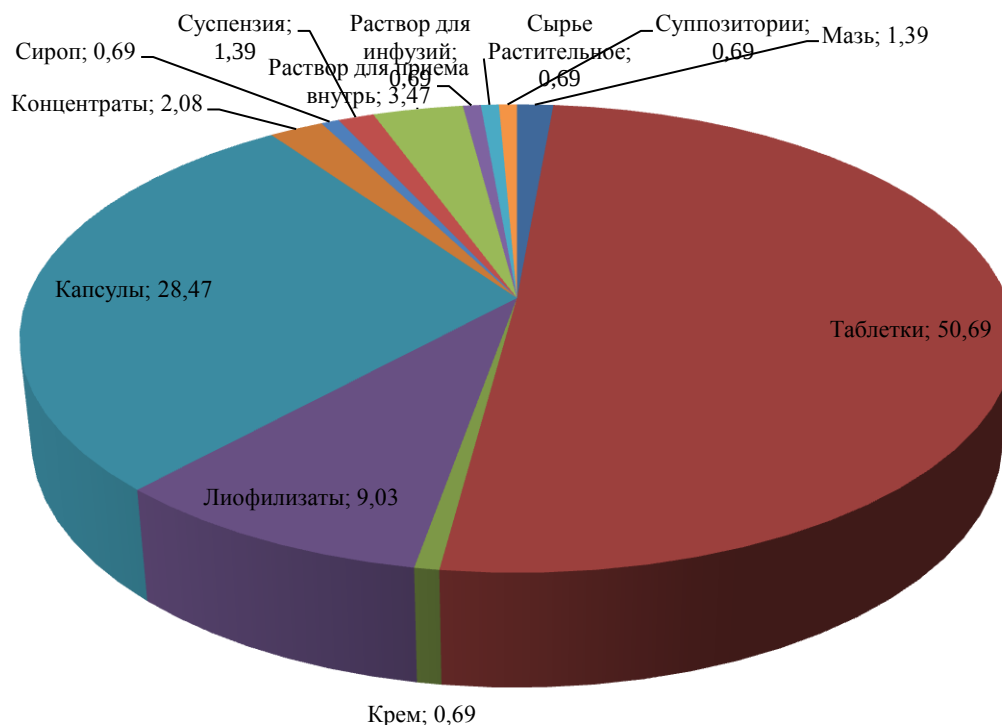


Рисунок 3.7 - Удельный вес количества *форм выпуска* среди рецептурных ЛП в группе «J05A Противовирусные препараты прямого действия» (в %)

Дальнейший анализ группы «J05A Противовирусные препараты прямого действия» по признаку: «условия отпуска из аптек» показал следующее. Лекарственные препараты, отпускаемые из аптек по рецепту врача, в основном представлены следующими формами выпуска: таблетки (50,69 %), капсулы (28,47 %) и лиофилизаты (9,03 %) (рис.3.7); а лекарственные препараты, отпускаемые из аптек без рецепта врача, представлены ФВ: мази (43,08%), таблетки (33,85%) и кремы (15,38%) (рис.3.8).

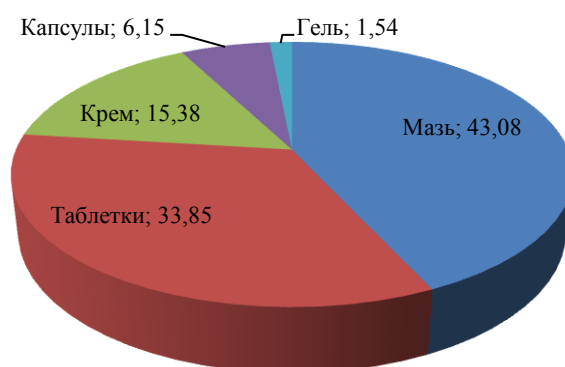


Рисунок 3.8 - Удельный вес количества *форм выпуска* среди безрецептурных ЛП в группе «J05A Противовирусные препараты прямого действия» (в %)

Анализ группы противовирусных препаратов по признаку вхождения в перечень ЖНВЛП показал, что 58,85 % (123 ТН из 209 ТН) противовирусных лекарственных препаратов входят в перечень ЖНВЛП [1] (таблица 3.7).

Наибольшее количество ТН ЛП, входящих в перечень ЖНВЛП, представлено в подгруппах «J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды» (92,94%), «J05AH Ингибиторы нейраминидазы» (75,00%), «J05AF Нуклеозиды и нуклеотиды — ингибиторы обратной транскриптазы» (67,57%), «J05AG Ненуклеозиды — ингибиторы обратной транскриптазы» (57,14%). Вхождение в перечень ЖНВЛП обуславливает важность противовирусных лекарственных препаратов и исследования по их разработке. Детальный анализ 8 подгрупп, входящих в группу «J05A Противовирусные препараты прямого действия» приводится в приложении 4.

Таблица 3.7 – Сводная таблица данных по группе «J05A Противовирусные препараты прямого действия» (по признаку вхождения в перечень ЖНВЛП)

№	Код АТХ	Наименование	Количество ТН ЛП	ЛП входящие в список ЖНВЛП	
				Количество ТН	Уд.вес в подгруппе, %
1	J05AB	Нуклеозиды и нуклеотиды	85	79	92,94
2	J05AC	Циклические амины	15	---	---
3	J05AE	НIV-протеиназы ингибиторы	15	7	46,67
4	J05AF	Нуклеозиды и нуклеотиды — ингибиторы обратной транскриптазы	37	25	67,57
5	J05AG	Ненуклеозиды — ингибиторы обратной транскриптазы	7	4	57,14
6	J05AH	Ингибиторы нейраминидазы	4	3	75,00
7	J05AR	Противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекций в комбинациях	3	---	---
8	J05AX	Прочие противовирусные препараты	43	5	11,63
		Итого:	209	123 (58,85% от всего количества ТН ЛП)	---

На рисунке 3.9 представлены сводные данные анализа подгрупп.

Было установлено, что что наибольшим количеством МНН представлена подгруппа «Прочие противовирусные ЛП», наибольшим количеством торговых наименований, производителей, стран производителей представлена подгруппа «Нуклеозиды и нуклеотиды». По формам выпуска наибольшим разнообразием отличается подгруппа «Прочие противовирусные ЛП».

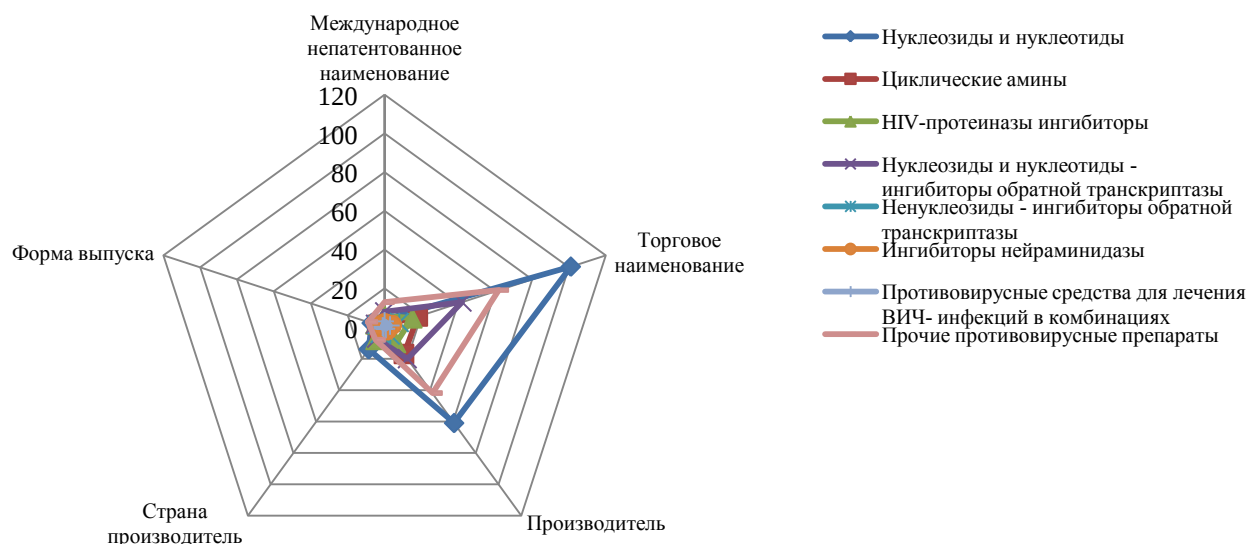


Рисунок 3.9 - Сводные результаты контент-анализа номенклатуры фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств Российской Федерации по подгруппам

Таким образом, проведенный контент- анализ номенклатуры ассортимента фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств Российской Федерации, представленный подгруппой «J05A Противовирусные препараты прямого действия» показал, что данная группа по количеству торговых наименований составляет 1,69% от общего количества зарегистрированных лекарственных средств и представлена 39 действующими веществами под МНН и 253 торговыми наименованиями. Группа J05A представлена 8 подгруппами: J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды, J05AC Циклические амины, J05AE HIV- протеиназы ингибиторы, J05AF Нуклеозиды и нуклеотиды - ингибиторы обратной транскриптазы, J05AG Ненуклеозиды — ингибиторы обратной транскриптазы, J05AH Ингибиторы нейраминидазы, J05AR Противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекций в комбинациях, J05AX Прочие противовирусные препараты. Анализ подгрупп показал, что наибольшим количеством МНН представлена подгруппа J05AX Прочие противовирусные препараты, наибольшим количеством торговых наименований, производителей, стран производителей представлена подгруппа J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды. По

формам выпуска наибольшим разнообразием отличается подгруппа J05AX Прочие противовирусные препараты. С точки зрения данной классификации триазамирин можно будет отнести к группе J05AX Прочие противовирусные препараты. Кроме того, в результате проведенного контент-анализа номенклатуры противовирусных лекарственных препаратов фармацевтического рынка Российской Федерации, было установлено, что на рынке в основном присутствуют таблетированные лекарственные формы (37,94%), а назальные лекарственные формы (капли и спреи (аэрозоли) для носа) отсутствуют. Так же недостаточно и мазей для носа, поэтому целесообразным становится разработка данных лекарственных форм.

3.3.Маркетинговые исследования фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств Свердловской области

По данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по СО [136] численность населения, проживающего на территории СО (по состоянию на 1 января 2014 года) составляет 4 320 677 человек, в том числе 3 637 578 городского и 683 099 сельского населения. По данным И.В. Бурмантовой [32] (по состоянию на 2011 год) фармацевтический рынок Свердловской области имеет следующую структуру (рисунок 3.10).

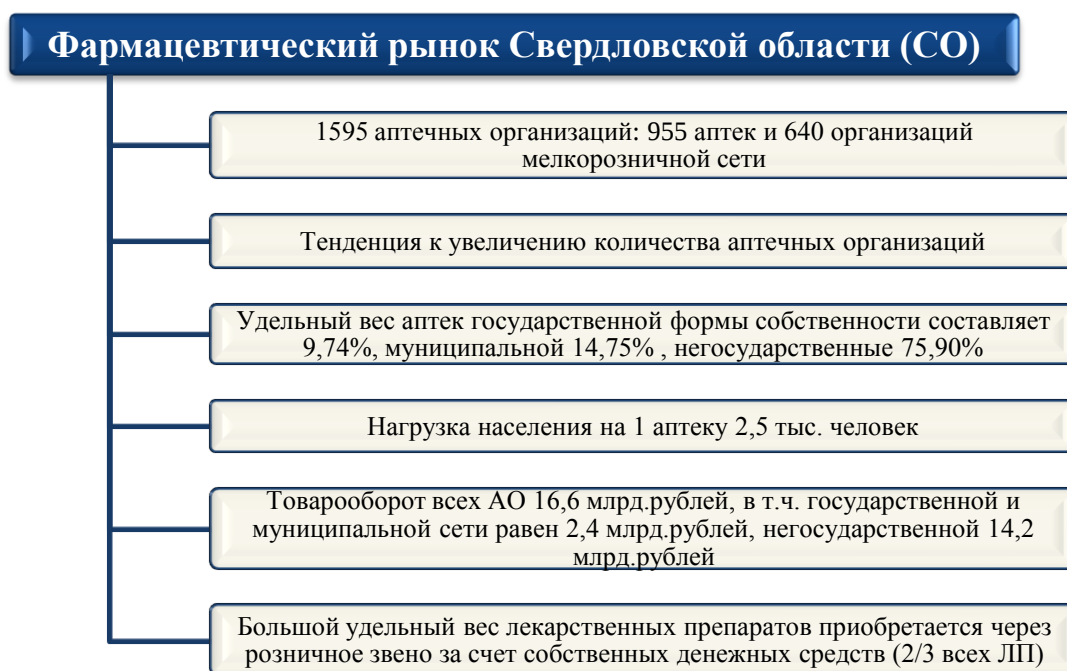


Рисунок 3.10 – Структура фармацевтического рынка Свердловской области [32]

Для того, чтобы понять и проанализировать фармацевтический рынок противовирусных лекарственных средств Свердловской области необходимо его изучение с разных сторон:

1) Госпитальный (больничный) сегмент, включающий:

- анализ структуры ассортимента противовирусных лекарственных препаратов, назначаемых при лечении гриппа разной степени тяжести (с учетом сопутствующих заболеваний) в условиях стационара МАУ ГKB №40 г.Екатеринбурга на основании анализа медицинских карт с листами врачебных назначений;

- изучение структуры ассортимента закупаемых противовирусных лекарственных препаратов МАУ ГKB г.Екатеринбурга.

2) Розничный сегмент, включающий:

- анализ потребительских предпочтений при выборе противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа на основании анкетного опроса;

- исследование ассортимента противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа на основании онлайн – опроса работников аптек и анализа товарных отчетов аптечной сети Свердловской области.

Методология исследования фармацевтического рынка противовирусных лекарственных препаратов Свердловской области приведена на рисунке 3.11.

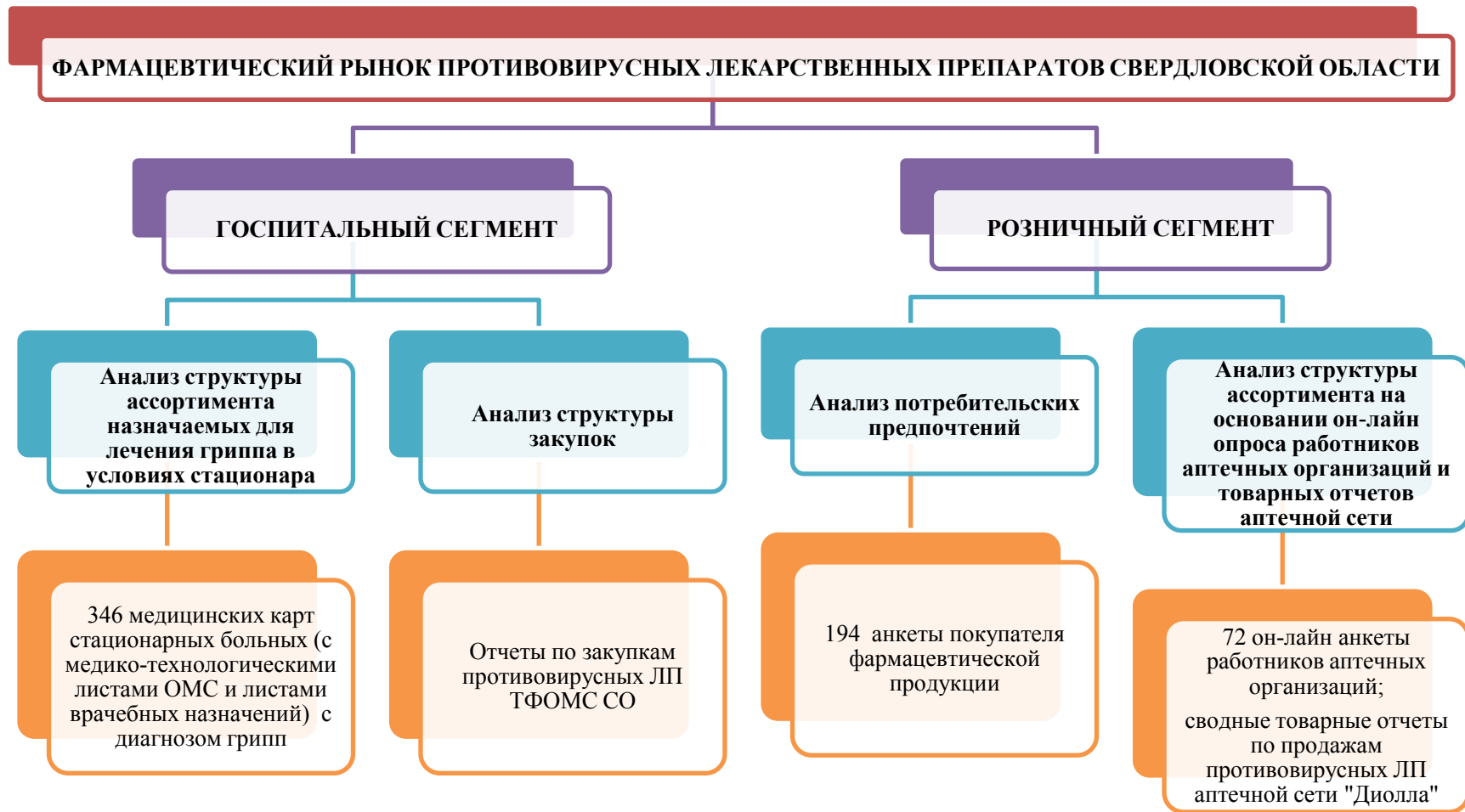


Рисунок 3.11 – Методология исследования фармацевтического рынка противовирусных лекарственных препаратов Свердловской области

Рассмотрим госпитальный сегмент, а именно проведем анализ структуры ассортимента противовирусных лекарственных препаратов, назначаемых при лечении гриппа разной степени тяжести (с учетом сопутствующих заболеваний) в условиях стационара на основании анализа медицинских карт с листами врачебных назначений.

Анализ структуры ассортимента противовирусных лекарственных препаратов, назначаемых при лечении гриппа разной степени тяжести в условиях стационара

Анализ проводился в МАУ ГKB №40 г.Екатеринбурга. Выбор медицинской организации (МО) в качестве базы для проведения исследования обусловлен тем, что данная организация является одной из ведущих учреждений системы здравоохранения Свердловской области, оказывающая квалифицированную медицинскую помощь пациентам с инфекционными заболеваниями, в том числе с диагнозом грипп и ОРВИ. Кроме того, медицинская организация имеет несколько инфекционных отделений, рассчитанных на большое количество пациентов. Объектом анализа были 346 медицинских карт стационарных больных с медико-технологическими листами ОМС и листами врачебных назначений. Исследованию подлежали больные с диагнозом грипп в возрасте от 18 до 82 лет, находящиеся на стационарном лечении. Период проведения исследования: с сентября 2009 года по январь 2010 года во время пандемии гриппа H1N1. В ходе проведения анализа оценивалась тактика назначения противовирусных лекарственных препаратов (выбор лекарственных препаратов и частота их назначений). Выборка историй болезни для анализа осуществлялась сплошным методом. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2007.

В результате анализа медицинских карт пациентов была определена структура основного заболевания (грипп): J 10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа А H1N1 (12,14%); J 11 Грипп, вирус не идентифицирован (87,86%). Средний возраст пациентов находящихся на стационарном лечении составил $34,8 \pm 16,8$ лет, удельный вес мужчин составил 53,47% (185/346). У 29,19% (101/346)

пациентов была тяжелая форма гриппа, в 54,62% (189/346) случаях наблюдалось осложнение основного заболевания. В структуре осложнений преобладали правосторонняя пневмония 38,10% (72/189), левосторонняя пневмония 26,98% (51/189), двухсторонняя пневмония 23,81% (45/189), острый трахеобронхит 8,46% (16/189), обострение хронического астматического бронхита 0,53% (1/189), острый ларинготрахеит 0,53% (1/189), катаральный гайморит 0,53% (1/189), инфекционно-токсический шок 0,53% (1/189), обострение хронического пиелонефрита 0,53% (1/189). Наибольший удельный вес среди осложнений основного заболевания приходился на **пневмонию (88,89%) (168/189)**.

У 25,14% (87/346) пациентов были сопутствующие заболевания, среди которых преобладали: ИБС 12,64% (11/87), гипертоническая болезнь 11,49% (10/87), ХОБЛ 10,34% (9/87), хронический бронхит 9,20% (8/87), стенокардия 9,20% (8/87), бронхиальная астма 4,60% (4/87), сахарный диабет 4,60% (4/87) и другие.

Время пребывания пациентов в инфекционных отделениях стационара составляло от 1 до 50 койко-дней (среднее количество $9,4 \pm 5,7$ койко-дней).

В таблице 3.8 представлены сводные данные по пациентам с диагнозом грипп в инфекционных отделениях стационара МАУ ГKB №40 г.Екатеринбурга.

Таблица 3.8 – Сводные данные по пациентам с диагнозом грипп в инфекционных отделениях стационара МАУ ГKB №40 г.Екатеринбурга

Основной диагноз (Код МКБ-10)	п	Пол		Степень тяжести основного заболевания		Осложнение основного диагноза		Сопутствующие заболевания	
		муж	жен	средней	тяжелое	да	нет	да	нет
Ж 11 Грипп, вирус не идентифицирован	304	166	138	226	78	165	139	75	229
Ж 10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа А H1N1	42	19	23	19	23	24	18	12	30
Итого:	346	185	161	245	101	189	157	87	259

Исследование медико-технологических листов ОМС показало, что в результате проведенного лечения было выписано 93,93% (325/346) пациентов, 2,6 % (9/346) переведены на амбулаторное лечение, 0,58% (2/346) переведены в другие лечебные учреждения, 2,89% (10/346) ушли самовольно или с разрешения врача. Исходом лечения было выздоровление в 57,23% (198/346) случаев и улучшение в 42,77% (148/346) случаев. Стандарт обследования весь в полном объеме был выполнен в 99,71% (345/346) случаев, стандарт лечения в полном объеме был выполнен в 94,80% (328/346) случаев. Недовыполнение стандарта по лечению у пациентов в 5,20% (18/346) случаев связано либо уходом из стационара самовольно или с разрешения врача, переводом на амбулаторное лечение или в другое лечебное учреждение. Критерии качества медико-технологического стандарта были достигнуты в 94,80% (328/346) случаев.

В результате анализа листов врачебных назначений было установлено, что в структуре назначенных врачом лекарственных препаратов имелись следующие фармакологические группы: противовирусные лекарственные препараты, антибиотики, антигистаминные лекарственные препараты, детоксикационные средства, средства для парентерального питания, антиконгестанты, витамины, витамины в комбинации с минеральными веществами, диуретики, секретолитики и стимуляторы моторной функции дыхательных путей, аденозинэргические средства, НПВС и др.

Среди противовирусных лекарственных препаратов чаще всего использовались: «Арбидол 100 мг» (в 58,38% случаев) и «Тамифлю 75 мг» (в 50% случаев), реже «Ремантадин 50 мг» (в 1,16% случаев) и «Ингавирин» (в 0,29% случаев) (рисунок 3.12)

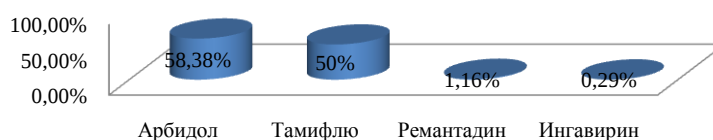


Рисунок 3.12 - Спектр применяемых противовирусных лекарственных препаратов и частота их использования в условиях стационара МАУ ГKB №40 г.Екатеринбурга (в %, n=346)

Для лечения гриппа *средней степени тяжести* использовались противовирусных препаратов в 92,24% (226/245) случаев, используемые в форме монотерапии противовирусными лекарственными препаратами в 85,40% (193/226) случаев, так и комбинированной терапии в 14,60% (33/226) случаев. При монотерапии чаще всего назначались «Арбидол 100 мг» в 59,07% (114/193) случаев и «Тамифлю 75 мг» в 39,90% (77/193) случаев, реже «Ремантадин 50 мг» в 1,03% (2/193) случаев (рисунок 3.13а). В схемах комбинированной терапии наиболее часто использовалось сочетание «Тамифлю 75 мг + Арбидол 100 мг» в 90,91% (30/33) случаев, реже сочетание «Арбидол 100 мг + Ремантадин 50 мг» в 6,06% (2/33) случаев, «Тамифлю 75 мг + Арбидол 100 мг + Ремантадин 50 мг» в 3,03% (1/33) случаев (рисунок 3.13б).

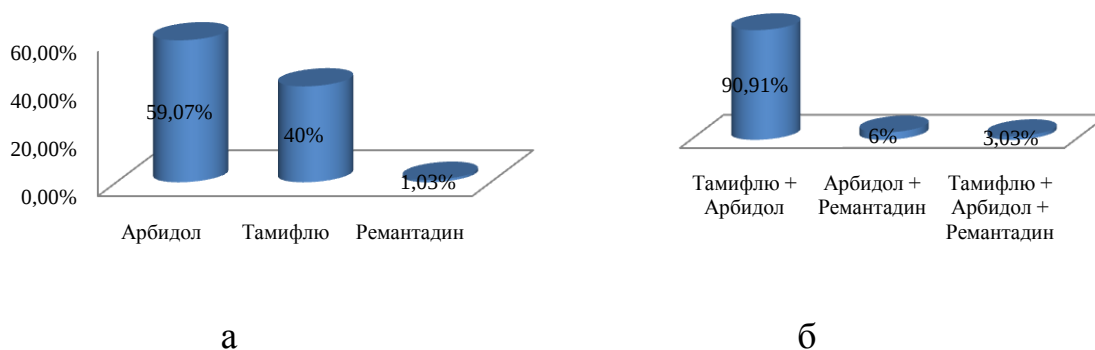


Рисунок 3.13 – Спектр применяемых противовирусных лекарственных препаратов и частота их использования при гриппе средней степени тяжести в качестве монотерапии (а) и комбинированной терапии (б) в условиях стационара МАУ ГКБ №40 г.Екатеринбурга (в %)

При *тяжелой форме гриппа* противовирусные препараты назначались в 92,08% (93/101) случаев, применялась как монотерапия противовирусными лекарственными препаратами в 75,27% (70/93) случаев, так и комбинированная терапия в 24,73% (23/93) случаев. При монотерапии чаще всего назначался «Тамифлю 75 мг» в 57,14% (40/70) случаев, реже «Арбидол 100 мг» в 42,86% (30/70) случаев (рисунок 3.14а). В комбинированных схемах чаще всего использовалось сочетание «Тамифлю 75 мг + Арбидол 100 мг» в 95,65% (22/23) случаев, реже сочетание «Тамифлю 75 мг + Ингавирин» в 4,35% (1/23) случаев (рисунок 3.14б).

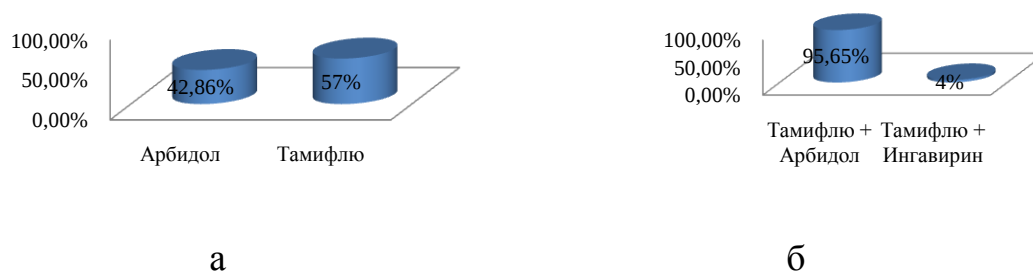


Рисунок 3.14 – Спектр применяемых противовирусных лекарственных препаратов и частота их использования при тяжелой форме гриппа в качестве монотерапии (а) и комбинированной терапии (б) в условиях стационара МАУ ГKB №40 г.Екатеринбурга (в %)

При лечении *тяжелой формы гриппа у беременных женщин* чаще всего назначалась монотерапия противовирусным лекарственным препаратом «Тамифлю 75 мг» в 66,67% (2/3) случаев. Для лечения *гриппа средней степени тяжести у беременных женщин* использовалась монотерапии в 81,82% (9/11) случаев, наиболее часто использовался «Арбидол 100 мг» в 66,67% (6/9) случаев, реже «Тамифлю 75 мг» в 33,33% (3/9) случаев.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о важности своевременного назначения противовирусных лекарственных препаратов при лечении гриппа. Структура назначаемых противовирусных препаратов зависит от тяжести основного заболевания, сопутствующих заболеваний, наличия осложнений и базируется на Стандартах специализируемой медицинской помощи. Важное место в лечении гриппа отводится противовирусным лекарственным препаратам. При лечении гриппа в зависимости от степени тяжести используется как монотерапия, так и комбинированная терапия противовирусными лекарственными препаратами.

На лечение гриппа и его осложнений тратится большое количество финансовых средств, поэтому следующим этапом было изучение структуры ассортимента закупаемых противовирусных препаратов в больничном сегменте.

Анализ структуры закупок противовирусных препаратов в больничном сегменте

Анализ проводился в МАУ ГКБ г.Екатеринбурга, где оказывают квалифицированную медицинскую помощь пациентам с инфекционными заболеваниями. Объектом анализа служили: данные Территориального фонда обязательного медицинского страхования Свердловской области (ТФОМС СО) за период 1 квартал 2011 г. – 1 квартал 2012 г. В ходе проведения анализа оценивалась общая структура закупленных ЛП в стоимостном и натуральном выражении по кварталам, структура закупленных противовирусных ЛП, структура ассортимента закупленных противовирусных ЛП по кварталам. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2007.

Было установлено, что за период 1 квартал 2011 г. – 1 квартал 2012 г. больницей г.Екатеринбурга было закуплено 924 099 упаковок лекарственных препаратов (ЛП) на общую сумму 48 105 367,39 рублей. Объемы закупок лекарственных препаратов (ЛП) за период 1 квартал 2011 г. – 1 квартал 2012 г. представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Объемы закупок лекарственных препаратов (ЛП) МАУ ГКБ г. Екатеринбурга за период 1 квартал 2011 г. – 1 квартал 2012 г.

Период	Объемы закупок ЛП		Объемы закупок противовирусных ЛП	
	рублей	уд.вес, %	рублей	уд.вес, %
1 квартал 2011 г.	10 437 149,50	21,70	190 000,00	20,38
2 квартал 2011 г.	7 091 387,40	14,74	4 500,00	0,48
3 квартал 2011 г.	9 966 940,41	20,72	324 532,50	34,81
4 квартал 2011 г.	12 751 533,43	26,51	330 305,50	35,43
1 квартал 2012 г.	7 858 356,65	16,33	83 038,00	8,90
Итого:	48 105 367,39	100,00	932 376,00	100,00

В результате проведенного анализа было установлено, что за период 1 квартал 2011 г. – 1 квартал 2012 г. наибольшее количество лекарственных препаратов было закуплено в 1 и 4 кварталах 2011 года. Анализ закупок противовирусных лекарственных препаратов показал, что их было закуплено 3 655 упаковок на общую сумму 932 375,50 рублей. Удельный вес закупленных противовирусных лекарственных препаратов в общем объеме лекарственных препаратов в стоимостном и натуральном выражении составил 1,94% и 0,40% соответственно. Наибольшее количество

противовирусных лекарственных препаратов было закуплено в 3 и 4 кварталах 2011 года (рис.3.15). Это обусловлено следствием сезонности данных заболеваний и подготовкой больницы к новому эпидемиологическому периоду заболеваемости вирусными инфекциями.



Рисунок 3.15 – Объемы закупленных противовирусных ЛП в МАУ ГKB г.Екатеринбурга за период 1 квартал 2011 г. – 1 квартал 2012 г. в стоимостном выражении (в руб.)

Дальнейший анализ показал, что ассортимент закупленных противовирусных ЛП представлен 4 действующими веществами по МНН (Международным непатентованным наименованиям), 6 торговыми наименованиями (ТН), 3 формами выпуска (ФВ), 7 поставщиками (дистрибьюторами). Анализ противовирусных лекарственных препаратов по фармакологическому действию (эффекту) показал, что среди них имеются лекарственные препараты, используемые для лечения герпетических инфекций (Ацикловир), цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции (Ганцикловир), гриппа и ОРВИ (Арбидол, Осельтамивир). Также было установлено, что данные препараты входят только в 3 из 8 подгрупп группы «J05A Противовирусные препараты прямого действия»: «J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды»; «J05AN Ингибиторы нейраминидазы»; «J05AX Прочие противовирусные препараты». При изучении ассортимента закупаемых препаратов особый интерес представлял анализ противогриппозных противовирусных лекарственных препаратов.

Анализ объемов закупок противовирусного ЛП (по МНН) «Арбидол» по кварталам показал, что данный препарат был закуплен только 4 квартале 2011 г. в количестве 200 упаковок на общую сумму 128730,00 рублей. В остальные периоды данный препарат не закупался. Изучение объемов закупок противовирусного ЛП (по

МНН) «Осельтамивир» по кварталам показало, что данный препарат был закуплен в 4 квартале 2011 г. в количестве 50 упаковок на общую сумму 48250,00 рублей и 1 квартале 2012 г. в количестве 50 упаковок на общую сумму 46842,50 рублей. В остальные периоды данный препарат не закупался. Большие объемы закупок противовирусных препаратов «Арбидол» «Осельтамивир» в данный период времени (4 квартал 2011 г. и 1 квартал 2012 г.) обусловлены наибольшей заболеваемостью пациентов в данный период гриппом и ОРВИ. Объемы закупленных противовирусных ЛП, используемых для лечения гриппа и ОРВИ (по ТН (МНН) ЛП) в стоимостном (а) и натуральном (б) выражении приведены на рис.3.16.

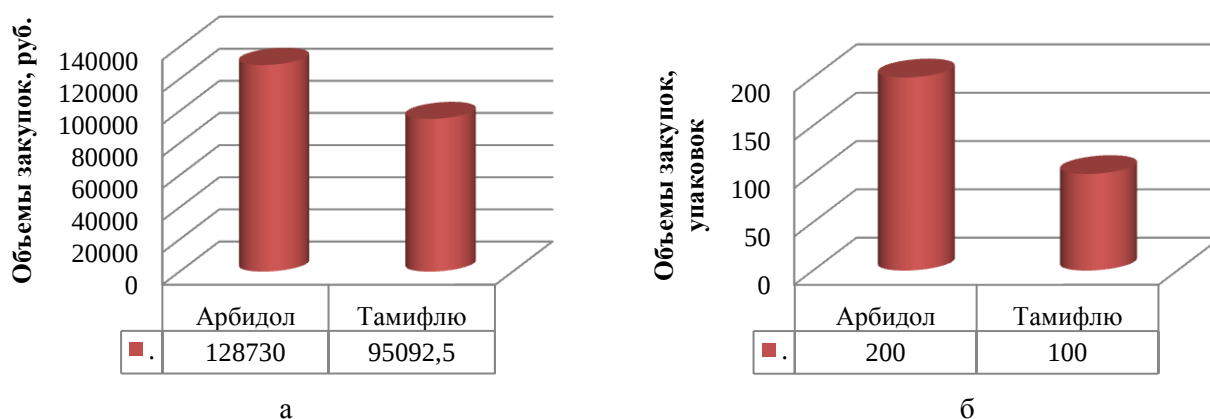


Рисунок 3.16 – Объемы закупленных противовирусных ЛП (по ТН (МНН) ЛП) в МАУ ГКБ г.Екатеринбурга за период 1 квартал 2011 г. – 1 квартал 2012 г. в стоимостном (в руб.) (а) натуральном выражении (в упаковках) (б)

Анализ ассортимента закупленных противовирусных ЛП по формам выпуска (ФВ) показал, что они представлены следующими 3 формами: таблетки, лиофилизаты (порошки) для приготовления раствора для инфузий, капсулы (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Удельный вес закупленных противовирусных лекарственных препаратов по формам выпуска (ФВ) в стоимостном и натуральном выражении

Форма выпуска (ФВ)	Количество закупленных противовирусных лекарственных препаратов			
	в стоимостном выражении		в натуральном выражении	
	рублей	уд.вес, %	упаковок	уд.вес, %
Таблетки	37 245,00	3,99	3000,00	82,08
Лиофилизаты (порошки) для приготовления раствора для инфузий	671 308,50	72,00	355,00	9,71
Капсулы	223 822,50	24,01	300,00	8,21
Итого:	932 376,00	100,00	3 655,00	100,00

*в том числе Ацикловир и Ганцикловир

Наибольший удельный вес среди закупленных противовирусных лекарственных препаратов по формам выпуска (ФВ) в стоимостном выражении занимают лиофилизаты (порошки) для приготовления растворов для инфузий (72,00%), а в натуральном выражении таблетки (82,08%).

Большой удельный вес лиофилизатов в общем объеме закупаемых противовирусных лекарственных препаратов в стоимостном выражении обусловлен достаточно высокой стоимостью за одну упаковку лекарственного препарата. Большой удельный вес таблетированных лекарственных форм в общем объеме закупаемых противовирусных лекарственных препаратов в натуральном выражении обусловлен небольшой стоимостью упаковки лекарственного препарата.

Анализ ассортимента закупленных противовирусных лекарственных препаратов по поставщикам показал, что они представлены 7 фирмами, расположенными в 6 городах России (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Поставщики противовирусных лекарственных препаратов

	Количество закупленных противовирусных лекарственных препаратов			
	в стоимостном выражении		в натуральном выражении	
	рублей	уд.вес, %	упаковок	уд.вес, %
ООО "Компания "Лига 7" (г. Заречный)	190 000,00	20,38	100,00	2,74
Филиал ЗАО НПК "Катрен" (г. Екатеринбург)	59 142,50	6,34	950,00	26,00
Закрытое акционерное общество фирма "Центр внедрения "Протек" (г. Березовский)	310 233,00	33,27	150,00	4,10
ООО Медицинское объединение "Новая больница" (г. Екатеринбург)	191 250,00	20,52	1 450,00	39,67
ОГУП «Областной аптечный склад» (г. Челябинск)	10 675,00	1,14	900,00	24,62
Закрытое акционерное общество "Империя-Фарма" (г. Санкт-Петербург)	78 475,50	8,42	45,00	1,23
Закрытое акционерное общество «Р-Фарм» (г. Москва)	92 600,00	9,93	60,00	1,64
Итого:	932 376,00	100,00	3 655,00	100,00

*в том числе Ацикловир и Ганцикловир

Наибольший удельный вес по объему поставляемых противовирусных лекарственных препаратов в стоимостном выражении занимают: ЗАО фирма "Центр внедрения "Протек" (г. Березовский) (310233,00 руб. или 33,27%), ООО Медицинское объединение "Новая больница" (г. Екатеринбург) (191250,00 руб. или 20,52%) и

ООО "Компания "Лига 7" (г. Заречный) (190000,00 руб. и 20,38%). Выбор данных поставщиков лечебно-профилактическим учреждением обусловлен тем, что у них более доступные цены и территориально они расположены наиболее близко. ЗАО фирма "Центр внедрения "Протек" является одной из крупнейших фармацевтических компаний России, поставляющая лекарственные препараты по оптимальным ценам в аптечные организации и лечебно-профилактические учреждения. ООО Медицинское объединение "Новая больница" – это дистрибьютер, расположенный в городе Екатеринбурге, имеет свою собственную аптечную сеть и лечебно-профилактическое учреждение.

Дальнейший анализ ассортимента закупленных противовирусных лекарственных препаратов по территориальному признаку фирм поставщиков показал, что наибольший удельный вес в стоимостном выражении занимает Свердловская область (750 625,50 рублей или 80,51%) представленная 3 городами: г. Березовский (41,33%), г. Екатеринбург (33,36%), г. Заречный (25,31%) (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Распределение поставщиков по территориальному признаку

Местонахождение поставщика	Количество закупленных противовирусных лекарственных препаратов			
	в стоимостном выражении		в натуральном выражении	
	рублей	уд.вес, %	упаковок	уд.вес, %
г. Заречный	190 000,00	20,38	100,00	2,74
г. Екатеринбург	250 392,50	26,86	2 400,00	65,67
г. Березовский	310 233,00	33,27	150,00	4,10
г. Челябинск	10 675,00	1,14	900,00	24,62
г. Санкт-Петербург	78 475,50	8,42	45,00	1,23
г. Москва	92 600,00	9,93	60,00	1,64
Итого:	932 376,00	100,00	3 655,00	100,00

*в том числе Ацикловир и Ганцикловир

Таким образом, в результате проведенного анализа закупаемых противовирусных препаратов больницей г.Екатеринбурга было установлено, что за период 1 квартал 2011 г. – 1 квартал 2012 г. больницей г.Екатеринбурга было закуплено 924 099 упаковок лекарственных препаратов на общую сумму 48 105 367,39 рублей. Наибольшее количество лекарственных препаратов было закуплено в 1 и 4 кварталах 2011 года. В результате анализа было установлено, что за рассматриваемый период было закуплено 3 655 упаковок противовирусных лекарственных препаратов

на общую сумму 932 375,50 рублей. Наибольшее количество противовирусных лекарственных препаратов было закуплено в 3 и 4 кварталах 2011 года. Анализ объемов закупок противовирусных ЛП, используемых для лечения гриппа и ОРВИ показал, что за период 1 квартал 2011 г. – 1 квартал 2012 г. МАУ ГKB г.Екатеринбурга было закуплено 200 упаковок «Арбидола» на общую сумму 128730,00 рублей и 100 упаковок «Осельтамивира» на общую сумму 95 092,50 рублей. Данные лекарственные препараты были закуплены в 4 квартале 2011 г. и 1 квартале 2012 г., что обусловлено наибольшей заболеваемостью пациентов гриппом и ОРВИ в данный период времени. Полученные данные говорят о том, что больница в малых количествах закупает противовирусные лекарственные препараты для лечения гриппа и ОРВИ, хотя заболеваемость отмечается достаточно высокая. Данное обстоятельство может быть связано с высокой стоимостью данных ЛП, поэтому необходима разработка более дешевых отечественных препаратов, как для лечения, так и профилактики гриппа и ОРВИ.

Следующим этапом проведения исследования было изучение розничного сегмента. Данное исследование базировалось на анализе потребительских предпочтений при выборе противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа на основании анкетного опроса и исследовании ассортимента противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа на проведении онлайн – опроса работников аптек и анализа товарных отчетов аптечной сети Свердловской области.

Анализ потребительских предпочтений при выборе противовирусных лекарственных препаратов для лечения гриппа и ОРВИ на основании анкетирования

В условиях конкуренции на формирование ассортимента противовирусных лекарственных препаратов и получение прибыли влияет поведение потребителя. Изучить такое поведение можно только при непосредственном контакте, предложив определенный ассортимент, выяснить удовлетворяет ли он покупательский спрос, изменить его под влиянием покупателей.

С целью выяснения закономерностей развития аптечного ассортимента противовирусных лекарственных препаратов и учета потребительских предпочтений был проведён анкетный опрос покупателей аптечной сети «Диолла».

Анкетный опрос потребителей позволяет выявить предпочтения при выборе противовирусных лекарственных препаратов в аптечной организации и объективно оценить необходимость в конкретном торговом наименовании противовирусного лекарственного препарата. Нами были проанализированы результаты 194 анкет. На основании результатов анкет было проведено сегментирование потребительского рынка противовирусных лекарственных препаратов.

Сегментирование позволило охарактеризовать группы потребителей, учесть особенности рынка противовирусных препаратов.

Рассмотрим использование метода анкетирования для выявления потребительских предпочтений. Для этой цели разрабатывается анкета (приложение 5), включающая в себя общие вопросы (возраст, пол, образование, место проживания потребителя), вопросы, касающиеся заболеваемости и лечения гриппа и ОРВИ (частота заболеваемости, период, обращаемость к врачам, использование самолечения, профилактические мероприятия по предотвращению заболеваемости и т.д.), вопросы по структуре ассортимента противовирусных лекарственных препаратов, назначаемых при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ, вопросы по источникам информации о новых противовирусных ЛП, о необходимости разработки нового противовирусного препарата.

Анкетный опрос потребителей позволил провести их сегментацию в зависимости от возраста, пола, образования, места постоянного проживания.

Анализ анкет потребителей показал, что в анкетировании приняли участие 194 потребителя в возрасте от 18 до 25 лет (72,34%), от 25 до 35 лет (14,89%), от 35 до 45 лет (8,51%), от 45 до 55 лет (2,13%), от 55 до 65 лет (2,13%), мужского (19,15%) и женского (80,85%) пола, имеющие в основном незаконченное высшее (74,47%) и высшее (15,96%) образование и проживающие в городе (88,30%) и сельской местности (11,70%). Результаты сегментации потребителей представлены на рисунке 3.17.

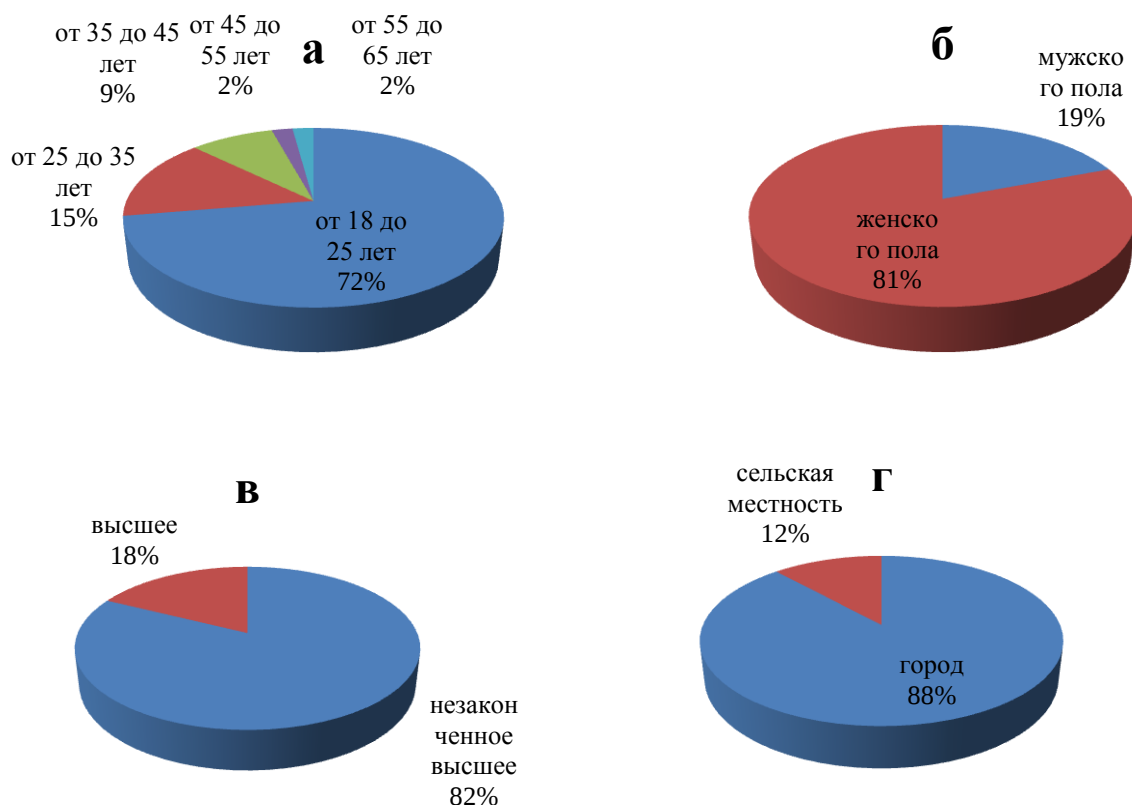


Рисунок 3.17 - Сегментация потребителей в зависимости от возраста (а), пола (б), образования (в), места постоянного проживания (г)

В результате проведенного опроса было установлено, что потребитель болеет гриппом и ОРВИ 1-2 раза в год (80,85%) в основном в зимний (50,91%) и осенний (34,55%) период года и обращается к врачу, в основном спустя 3-4 дня после начала болезни (36,17%). Самолечение использует 71,28% опрошенных потребителей. Для профилактики гриппа и ОРВИ использует следующие группы лекарственных средств: витамины (35,10%), противовирусные лекарственные средства (20,67%) и иммуностимуляторы (19,71%), а для лечения – противовирусные лекарственные средства (34,52%), витамины (15,23%), иммуностимуляторы (14,72%) антибактериальные лекарственные средства (11,67%) и антибиотики (11,17%). Для большинства потребителей производитель (отечественный или зарубежный) не имеет значения (58,51%). Наиболее полную информацию о лекарственном препарате, по мнению потребителей, можно получить от работников фармацевтической отрасли (провизо-

ра или фармацевта) (28,22%), из интернета (17,33%), от врача (16,83%), а также из справочников и каталогов лекарственных препаратов (14,36%).

При покупке лекарственного препарата потребителя в первую очередь интересуют срок выздоровления, т.е. терапевтическая эффективность (29,80%), стоимость препарата (20,00%) и его безопасность (16,87%) (рис.3.18).

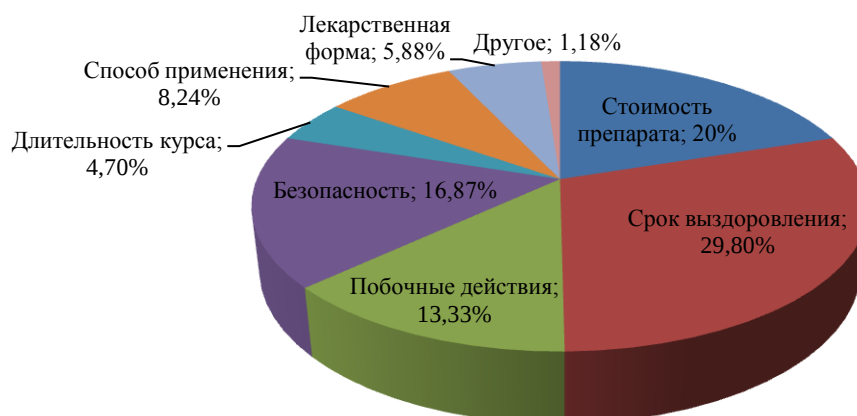


Рисунок 3.18 – Информация о назначенном лекарственном препарате интересующая потребителей

Принимая решения о покупке противовирусного лекарственного препарата, потребитель руководствуется собственным опытом (41,78%), опытом провизора или фармацевта, консультировавшего по поводу лекарственного препарата (23,29%) и опытом врача, назначившего лекарственный препарат (18,49%) (рис.3.19).

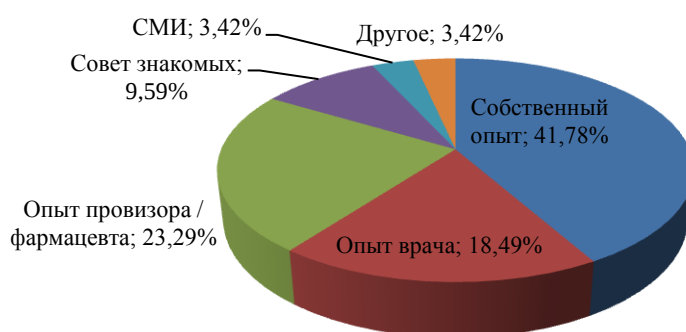


Рисунок 3.19 – Факторы, определяющие выбор покупателя

На профилактику гриппа и ОРВИ потребитель тратит в среднем 430 рублей, на комплексное лечение 780 рублей, на симптоматическое лечение 390 рублей. Для профилактики и лечения гриппа использует следующие противовирусные лекарст-

венные средства: арбидол (18,66%), оксолиновую мазь (13,56%) и анаферон (11,53%) (рис.3.20) и лекарственные формы: таблетки (29,51%), капсулы (19,13%) и сиропы (14,21%) (рис.3.21).

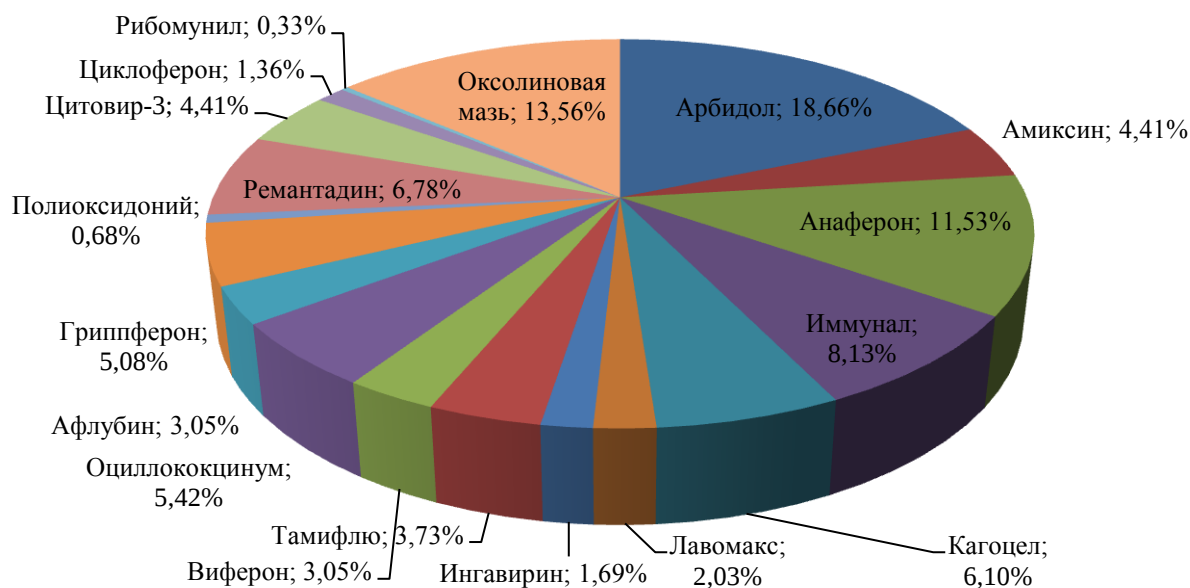


Рисунок 3.20 – Лекарственные средства, используемые для профилактики и лечения гриппа

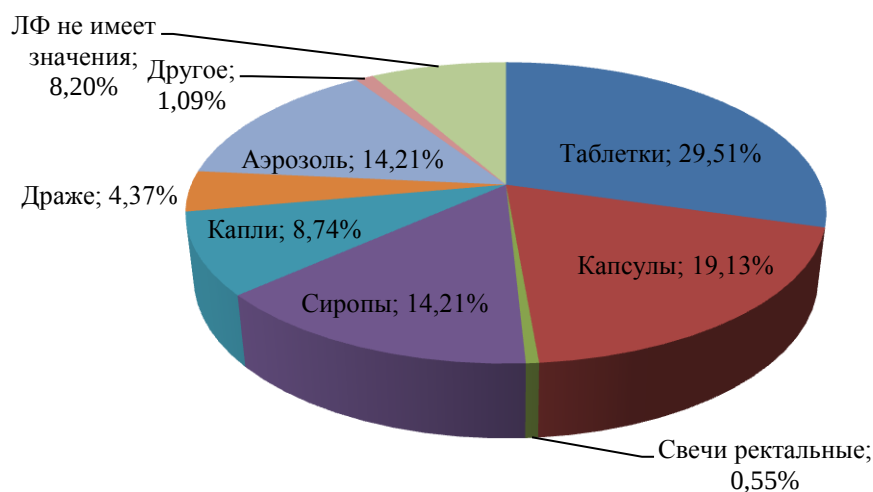


Рисунок 3.21 – Лекарственные формы, используемые для профилактики и лечения гриппа

Таким образом, анкетный опрос потребителей фармацевтической продукции позволил сделать несколько выводов:

1. В условиях конкуренции необходимо переходить к управлению ассортиментом лекарственных препаратов. Для этого необходимо учитывать потребительские предпочтения к ассортименту противовирусных лекарственных препаратов.

2. При оценке потребительских предпочтений к противовирусным лекарственным препаратам важным является проведение сегментирования потребителей по возрасту, полу, образованию, месту проживания.

3. При учете мнений потребителей важным является определение частоты заболеваемости гриппом и ОРВИ, период заболеваемости (фактор сезонности), частота обращаемости к врачам, использование самолечения, профилактические мероприятия по предотвращению заболеваемости.

4. Важным при определении потребительских предпочтений является определение структуры ассортимента противовирусных лекарственных препаратов, назначаемых при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ, выявление информации о новых противовирусных ЛП, о необходимости разработки нового противовирусного препарата.

Дальнейшим этапом проведения анализа было изучение ассортимента противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа на основании онлайн – опроса работников аптек и анализа товарных отчетов аптечной сети Свердловской области.

Исследования структуры ассортимента противовирусных лекарственных препаратов, используемых для лечения и профилактики гриппа на основании онлайн – опроса работников аптек и анализа товарных отчетов аптечной сети Свердловской области

Любое заболевание лучше предотвратить, чем допустить его возникновение. Даная аксиома известна всем с детства. Острую актуальность данное выражение принимает в период возникновения заболеваний, вызванных вирусом гриппа. Грипп является одним из наиболее распространенных и опасных вирусных заболеваний для человека. Чтобы уберечься от данной вирусной инфекции люди приобретают лекарственные препараты за не малые деньги. Часто они задаются вопросом, какие лекарства надо принимать, представлены ли они на рынке, ведутся ли

разработки по созданию новых лекарственных препаратов? Современный фармацевтический рынок представляет собой сложный механизм с огромным количеством лекарственных препаратов.

Целью данного исследования являлось *проведение анализа структуры ассортимента противовирусных препаратов в аптечных учреждениях, определить приоритеты в создании новых лекарственных препаратов.*

Для изучения рынка противовирусных лекарственных препаратов, предназначенных для лечения и профилактики гриппа в Свердловской области были проанализированы объемы их продаж, полученные с помощью товарных отчетов аптечных организаций по аптечной сети «Диолла» Свердловской области, представленной 13 аптеками, за период с 1 января 2012 по 31 декабря 2012 г., а также с помощью анкетирования работников аптек. Для определения покупательского спроса и предпочтения потребителей нами было проведено анкетирование 72 аптечных работников. Данное анкетирование проводилось в период с ноября 2013 года по июнь 2014 года. Опрос проводился с помощью онлайн – анкеты с использованием опросной формы Google (<https://docs.google.com>). Рассылка анкет проводилась по электронной почте. На рисунке 3.22 приведен фрагмент анкеты. Полный вариант анкеты приведен в приложении 6.

АНКЕТА ДЛЯ РАБОТНИКОВ РОЗНИЧНОГО СЕКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

Уважаемые коллеги! Кафедра фармации ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России проводит исследование по анализу рынка противовирусных лекарственных средств для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ с целью дальнейшего выведения на фармацевтический рынок нового противовирусного препарата «Триазавирин». Пожалуйста, заполните данную анкету. Спасибо за участие в анкетировании!!!

1. ФИО респондента (например, Иванов И.И.)

2. Занимаемая Вами должность в аптеке

- ☐ зав. аптекой
- ☐ зам. зав. аптекой
- ☐ провизор
- ☐ фармацевт
- ☐ консультант
- ☐ Other:

3. В каком городе находится аптека в которой Вы работаете?

- ☐ Алапаевск
- ☐ Артемьевский
- ☐ Арты
- ☐ Асбест
- ☐ Ачит
- ☐ Байкалово

4. Образование

- ☐ высшее
- ☐ среднее специальное

5. Возраст

- ☐ до 20 лет
- ☐ от 20 до 30 лет
- ☐ от 30 до 40 лет
- ☐ от 40 до 50 лет
- ☐ старше 50 лет

6. Стаж работы по данной специальности

- ☐ до 2 лет
- ☐ от 2 до 5 лет
- ☐ от 5 до 10 лет
- ☐ от 10 до 20 лет
- ☐ от 20 до 30 лет
- ☐ более 30 лет

7. Квалификационная категория

- ☐ нет
- ☐ 2 категории
- ☐ 1 категория
- ☐ высшая категория

8. Какие из приведенных противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ имеются у Вас в аптеке?

- ☐ Римантадин
- ☐ Арбидол
- ☐ Кагоцел
- ☐ Ингавирин
- ☐ Оксолиновая мазь

Рисунок 3.22 – Фрагмент анкеты для работников аптечной организации

В анкетировании приняли участие 72 работника аптечных организаций (в т.ч. 9 зав.аптекой (9/72 или 12,50%), 4 зам.зав.аптекой (4/72 или 5,55%), 11 провизоров (11/72 или 15,28%), 38 фармацевтов (38/72 или 52,78%), 5 консультантов (5/72 или 6,94%) и занимающих в аптеке другие должности 5 человек (5/72 или 6,94%)). Большинство опрошиваемых работников аптек относились к возрастной категории от 20 до 30 лет (55/72 или 77%) и от 30 до 40 лет (14/72 или 19%). Наибольшее число опрошиваемых работников имели среднее специальное фармацевтическое образование (49/72 или 68%). Категорию имели 11,11% (8/72) опрошенных респондентов. Стаж работы по специальности у большинства работников составлял до 2 лет (24/72 или 33%) и от 2 до 5 лет (25/72 или 34%). Было установлено, что 55% (40/72) опрошенных работников работают в городе Екатеринбурге, 36% (26/72) в других городах Свердловской области. Среди городов Свердловской области в основном преобладали: г.Березовский (8%), г.Богданович (3%), г.Новоуральск (3%), г.Ревда (3%), г.Верхняя Пышма (3%).

В результате анализа анкет было установлено, что для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в большинстве аптек лекарственные препараты представлены следующими торговыми наименованиями (ТН): «Римантадин», «Арбидол», «Кагоцел», «Оксолиновая мазь», «Анаферон», «Амиксин», «Лавомакс», «Ингавирин», «Тамифлю», «Реленза». Удельный вес торговых наименований противовирусных лекарственных препаратов по аптечным организациям по Свердловской области представлен на рисунке 3.23.

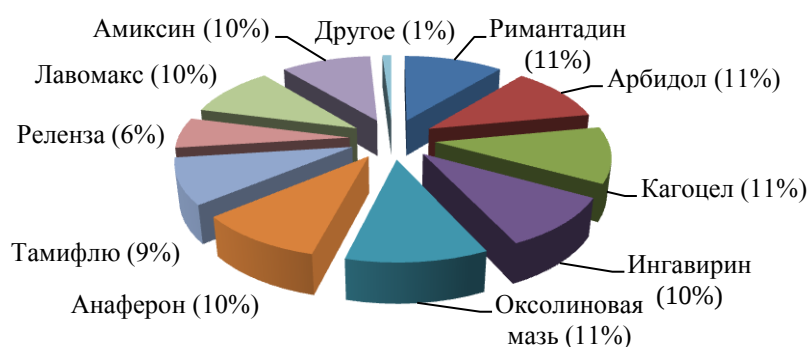


Рисунок 3.23 – Удельный вес торговых наименований противовирусных лекарственных препаратов по аптечным организациям по Свердловской области (в %)

Лидерами продаж среди торговых наименований (ТН) противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа в денежном выражении являлись: «Кагоцел», «Арбидол», «Ингавирин», «Анаферон» (рисунок 3.24а), а в натуральном выражении (т.е. по количеству продаваемых упаковок): «Кагоцел», «Анаферон», «Арбидол», «Ингавирин» и «Оксолиновая мазь» (рисунок 3.24б).

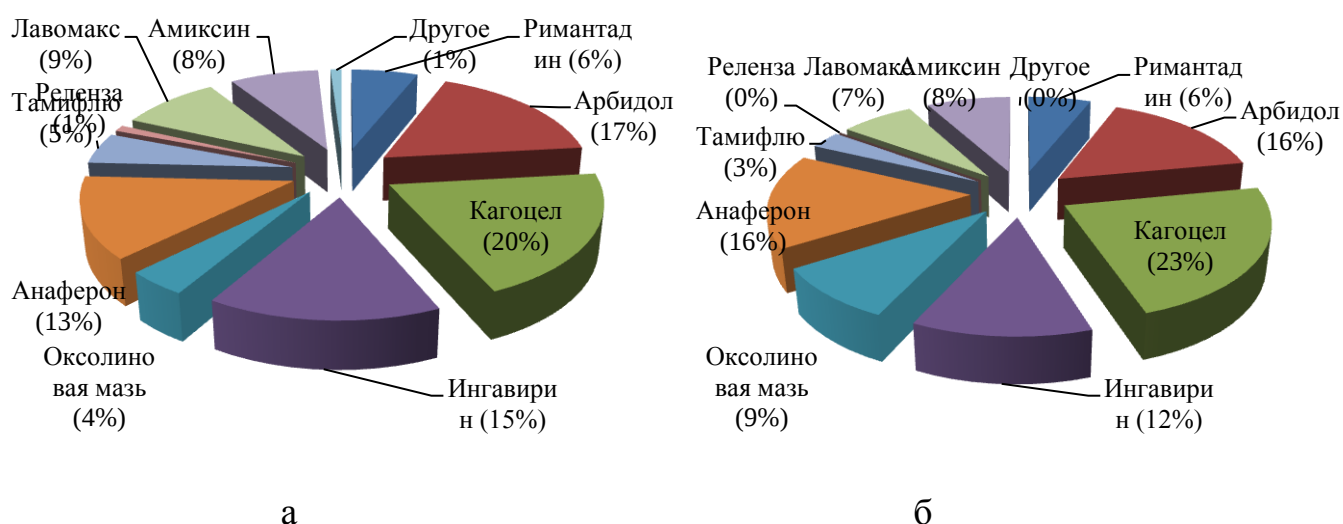


Рисунок 3.24 – Лидеры продаж противовирусных препаратов в денежном (а) и натуральном (б) выражении (в %) по АО Свердловской области (в %)

Лекарственный препарат (ЛП) «Римантадин» в большинстве аптек представлен следующими фирмами производителями (ФП): Ирбитский ХФЗ ОАО (Россия) (24%), Дальхимфарм ОАО (Россия) (19%), Оболенское ЗАО (Россия) (14%), Биосинтез ОАО (Россия) (23%). «Арбидол» представлен ФП Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия) (40%) и Фармстандарт - Лексредства ОАО (Россия) (60%). ЛП «Кагоцел» представлен ФП Ниармедик Плюс ООО (Россия) (100,00%). ЛП «Ингавирин» представлен ФП Ниармедик Плюс ООО (Россия) (83%). ЛП «Амиксин» представлен ФП: Дальхимфарм ОАО (Россия) (28%) и Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия) (72%). ЛП «Лавомакс» представлен Нижфарм ОАО (Россия) (100,00%). ЛП «Тамифлю» представлен Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд (Швейцария) (100,00%).

Среди поставщиков противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ наибольший удельный вес занимают: Протек (29%), Катрен (25%), Аптека Холдинг (17%), а наименьший удельный вес – Новая больница (13%), ГУП СО Фармация (13%) и другие фирмы поставщики (3%)

Удельный вес противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в денежном выражении от всего товарооборота составляет от 10 до 20% (рисунок 3.25а), а в натуральном выражении от 20 до 30% (рисунок 3.25б).

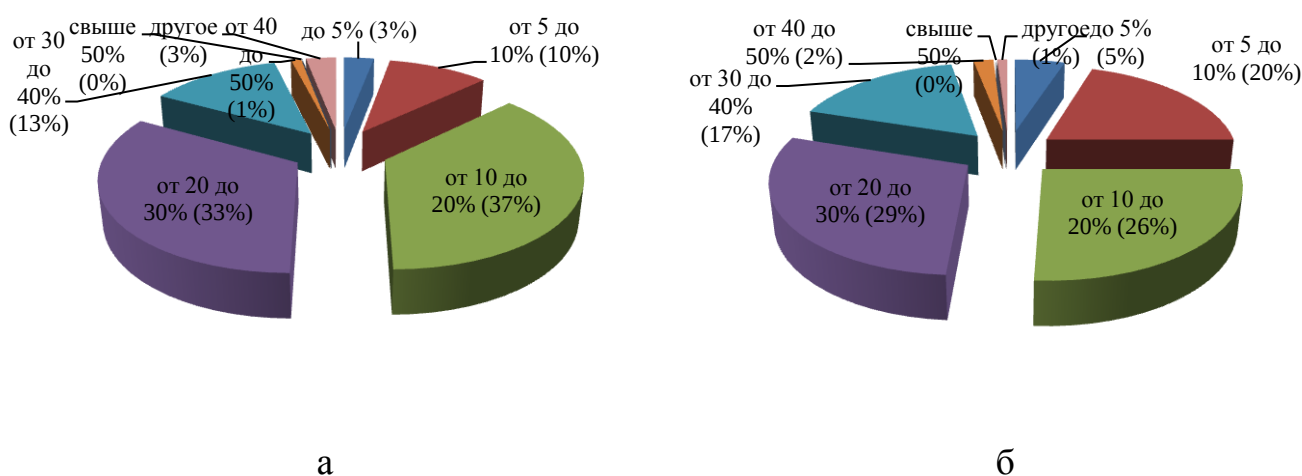


Рисунок 3.25 – Удельный вес противовирусных ЛП для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в денежном (а) и натуральном (б) выражении от всего месячного товарооборота (в %)

Наиболее часто покупают противовирусные лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ представленные следующими лекарственными формами (ЛФ): таблетки (43%) и капсулы (37%) (рисунок 3.26).

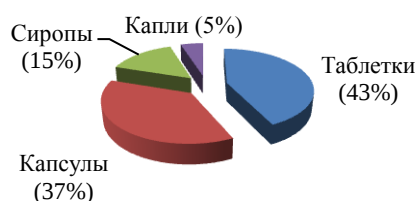


Рисунок 3.26 – Удельный вес ЛФ противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ (в %), покупаемых в АО СО

Обычно в день в большинстве аптек покупают противовирусные лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ от 10 до 30 человек (55%), а в период эпидемии от 20 до 30 человек (29%).

Большинство покупателей при единоразовом обращении в аптеку тратят на противовирусные препараты от 300 до 500 рублей (45%).

Консультируя покупателя, при выборе того или иного безрецептурного противовирусного препарата для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ, работник аптеки руководствуется в большинстве случаев удобством лекарственной формы (26%), отсутствием побочных эффектов и хорошей переносимостью препарата (22%), а также собственным опытом (19%) (рисунок 3.27).

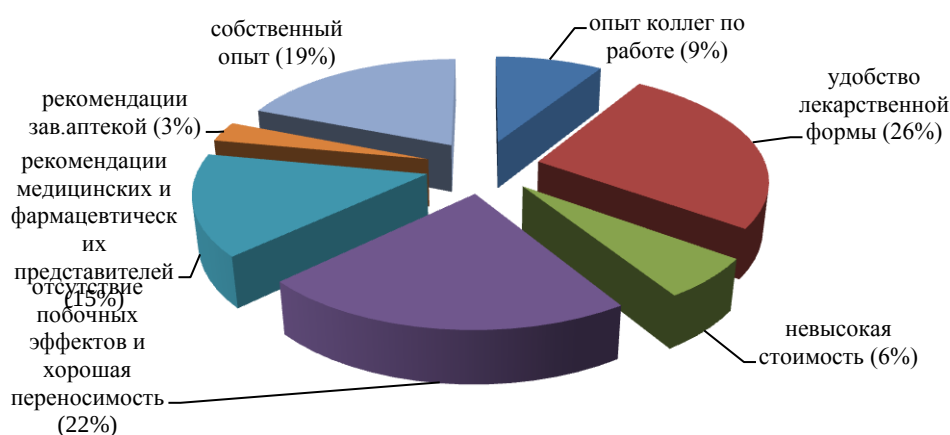


Рисунок 3.27 – Факторы, которыми руководствуется работник аптеки, консультируя покупателя, при выборе того или иного безрецептурного противовирусного препарата для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ (в %)

По мнению работников аптек, основными источниками информации о новых противовирусных лекарственных препаратах являются: специализированные медицинские и фармацевтические журналы (17%), медицинские и фармацевтические представители (17%), интернет (13%) (рисунок 3.28).

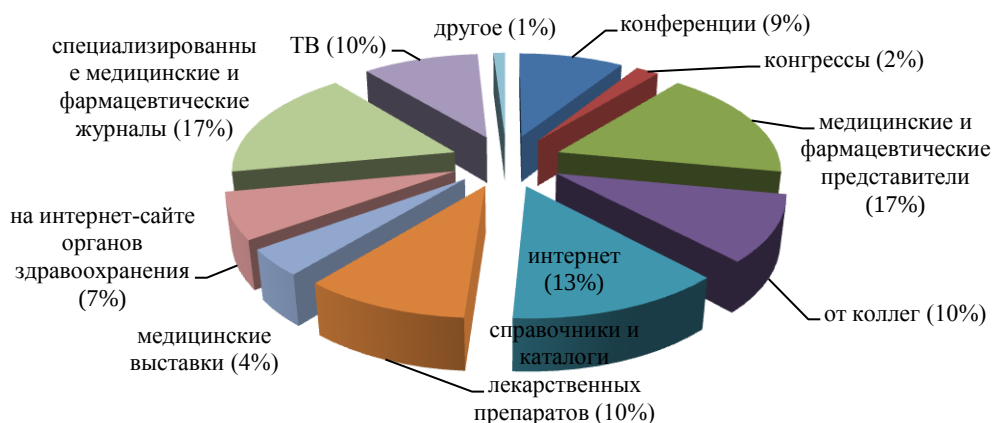


Рисунок 3.28 – Источники информации о новых противовирусных препаратах (в %)

При выборе противовирусного лекарственного препарата покупателя в большинстве случаев интересует: стоимость лекарственного препарата (33%), терапевтическая эффективность (31%), а также длительность курса лечения (25%).

Таким образом, проведенное исследование позволило получить общую информацию о работниках аптечных организаций (занимаемая должность, возраст, образование, стаж работы, наличие категории), информацию о противовирусных ЛП, представленных в аптечных организациях, о лидерах продаж среди ТН, о производителях противовирусных ЛП, о структуре поставщиков, об удельном весе противовирусных ЛП в общем объеме товарооборота, о лекарственных формах, наиболее покупаемых в аптеках, о количестве покупателей приобретающих ЛП в день в обычные дни и в период эпидемии. Кроме того, исследование анкет позволило получить информацию о факторах, которыми руководствуется работник аптеки, при выборе безрецептурного противовирусного ЛП, информацию об источниках о новых противовирусных ЛП, о факторах, интересующих покупателя при выборе противовирусного ЛП.

Кроме того, было выяснено, что несмотря на большой ассортимент противовирусных лекарственных препаратов, противовирусные лекарственные препараты профилактического действия представлены недостаточно, что обуславливает необходимость создания новых лекарственных форм. К таким лекарственным формам можно будет отнести назальные спреи, аэрозольные лекарственные формы для ин-

галяционного применения, назальные мази и гели, содержащие в своем составе противовирусный компонент и другие вспомогательные вещества.

На следующем этапе была проанализирована структура ассортимента противовирусных лекарственных препаратов и объемы их продаж, полученные с помощью товарных отчетов аптечных организаций по аптечной сети «Диолла» Свердловской области, представленной 13 аптеками, за период с 1 января 2012 по 31 декабря 2012 г. Было установлено, что за период с **1 января 2012 по 31 декабря 2012 г.** по аптечной сети «Диолла» было продано **59 788,26** упаковок противовирусных лекарственных препаратов на общую сумму **12 381 555,63** рублей. Объемы проданных противовирусных лекарственных препаратов по аптечной сети «Диолла» за период с 1 января 2012 по 31 декабря 2012 г. представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Продажи противовирусных лекарственных препаратов по аптечной сети «Диолла» за период с 1 января 2012 по 31 декабря 2012 г.

Период	в стоимостном выражении		в натуральном выражении	
	рублей	уд.вес, %	упаковок	уд.вес, %
Январь 2012 г.	1 290 086,98	10,42	6 632,90	11,09
Февраль 2012 г.	1 422 689,69	11,49	7 022,20	11,75
Март 2012 г.	1 431 357,42	11,56	6 047,96	10,12
<i>1 квартал 2012 г.</i>	<i>4 144 134,09</i>	<i>33,47</i>	<i>19 703,06</i>	<i>32,96</i>
Апрель 2012 г.	976 936,57	7,89	3 960,34	6,62
Май 2012 г.	769 111,83	6,21	3 280,56	5,49
Июнь 2012 г.	575 047,08	4,64	2 346,20	3,92
<i>2 квартал 2012 г.</i>	<i>2 321 095,48</i>	<i>18,74</i>	<i>9 587,10</i>	<i>16,03</i>
Июль 2012 г.	479 289,57	3,87	2 326,21	3,89
Август 2012 г.	671 818,93	5,43	3 207,10	5,36
Сентябрь 2012 г.	1 266 069,67	10,23	6 671,43	11,16
<i>3 квартал 2012 г.</i>	<i>2 417 178,17</i>	<i>19,53</i>	<i>12 204,74</i>	<i>20,41</i>
Октябрь 2012 г.	1 057 207,04	8,54	5 443,97	9,11
Ноябрь 2012 г.	1 003 189,26	8,10	5 307,76	8,88
Декабрь 2012 г.	1 438 751,59	11,62	7 541,64	12,61
<i>4 квартал 2012 г.</i>	<i>3 499 147,89</i>	<i>28,26</i>	<i>18 293,37</i>	<i>30,60</i>
Итого за 2012 г.	12 381 555,63	100,00	59 788,26	100,00

*курсивом выделены наибольшие показатели

Наибольшее количество ЛП как в натуральном, так в стоимостном выражении было продано в 1 и 4 кварталах 2012 г. Анализ месячной динамики продаж противовирусных лекарственных препаратов показал, что наибольшее количество лекарственных препаратов в стоимостном выражении было продано в феврале, марте и декабре 2012 г., а в натуральном выражении в январе, феврале, сентябре и декабре 2012 г. В результате исследования было установлено, что ассортимент противовирусных лекарственных препаратов, имеющийся в данной аптечной сети, представлен 15 действующими веществами по МНН, 60 торговыми наименованиями (ТН). Дальнейший анализ позволил распределить все торговые наименования (ТН) противовирусных лекарственных препаратов на ABC-группы по показателю сумма продаж (выручка). Целью данного исследования было выявление МНН и ТН противовирусных лекарственных препаратов в соответствии с потребностью покупателей, т.е. спросом на конкретные противовирусные лекарственные препараты. Было установлено, что *А-группу* составляют 14 торговых наименований (что составляет 23,33% ассортимента ЛП приносящего 80,79% выручки) противовирусных лекарственных препаратов. Лидерам по продажам в группе А являются 4 торговых наименования ЛП: Арбидол капс.100мг №10 Фармстандарт-Лексредства ОАО (Россия), Кагоцел табл.12мг №10 Ниармедик Плюс ООО (Россия), Изопринозин табл.500мг №50 Lusomedicamenta-Sociedade Tecnica Farmaceutica (Португалия), Анаферон детский табл.№20 Материа Медика Холдинг НФП ООО (Россия). *Группа В* представлена 12 торговыми наименованиями ЛП (что составляет 20% ассортимента ЛП приносящего 14,37% выручки). Лидерам по продажам в группе В являются следующие торговых наименования ЛП: Панавир супп.рект.200мкг №5 Мосхимфармпрепараты им.Н.А.Семашко ОАО (Россия), Ацикловир Акри табл.400мг №20 Акрихин ОАО (Россия), Ацикловир Акри табл.200мг №20 Акрихин ОАО (Россия), Арбидол капс.100мг №20 Фармстандарт-Лексредства ОАО (Россия), Зовиракс крем 5% 5г SmithKline Beecham Pharmaceuticals (Великобритания). *Группа С* представлена 34 торговыми наименованиями ЛП (что составляет 56,67% ассортимента ЛП приносящего 4,84% выручки).

Группа препаратов А является наиболее значимой для анализа ассортимента. В анализируемой аптечной сети «Диолла» группа А была представлена такими лекарственными препаратами (Арбидол капсул.100мг №10, Кагоцел табл.12мг №10, Изопринозин табл.500мг №50, Анаферон детский табл.№20, Анаферон табл.№20, Лавомакс табл.п/о 125мг №6, Арбидол табл.50мг №20, Ингавирин капсул.90мг №7, Ребетол капсул.200мг №140, Панавир ампул.0,004% 5мл №5, Изопринозин табл.500мг №30, Амиксин табл.125мг №10, Фамвир табл.250мг №21, Амиксин табл.125мг №6).

Далее были проанализированы лидеры продаж среди торговых наименований в группе А, приносящие максимальную выручку аптечной организации.

Было установлено, что лидером по продажам среди препаратов группы А является Арбидол капсул.100мг №10 (выручка 1 858 745,11 руб).

Однако анализ в рамках торговых наименований противовирусных лекарственных препаратов не дает полного представления, а позволяет только выявить лидеры продаж среди торговых наименований, поэтому более целесообразным является проведение ABC-анализа по МНН.

Дальнейший анализ позволил объединить все ТН ЛП по 15 действующим веществам по МНН и провести ABC-анализ по МНН (таблица 3.14).

Было установлено, что группа А включает 6 МНН (Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир, Анаферон, Кагоцел, Инозин пранобекс, Тилорон и Ацикловир) представленных 35ТН, которые составляют 79,64% от всей выручки по противовирусным ЛП. Данная группа представлена противовирусными лекарственными препаратами для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ (Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир, Анаферон, Кагоцел, Инозин пранобекс, Тилорон) и лечения герпетических инфекций (Ацикловир).

Таблица 3.14 – ABC - анализ МНН противовирусных лекарственных препаратов, представленных по аптечной сети «Диолла», за период с 1 января 2012 по 31 декабря 2012 г.

МНН	Торговые наименования	Выручка (сумма продаж), руб.	Доля от общего, %	Накопленная доля, %	ABC
Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир	Арбидол капсул.100мг №10 Фармстандарт-Лексредства ОАО (Россия); Арбидол табл.50мг №20 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Арбидол капсул.100мг №20 Фармстандарт-Лексредства ОАО (Россия); Арбидол табл.50мг №10 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Арбидол капсул.100мг №40 Фармстандарт-Лексредства ОАО (Россия)	2 675 910,54	21,61%	21,61%	A
Анаферон	Анаферон детский табл.№20 Материа Медика Холдинг НФП ООО (Россия); Анаферон табл.№20 Материа Медика Холдинг НФП ООО (Россия)	1 781 399,77	14,39%	36,00%	A
Кагоцел	Кагоцел табл.12мг №10 Ниармедик Плюс ООО (Россия)	1 731 819,02	13,99%	49,99%	A
Инозин пранобекс	Изопринозин табл.500мг №50 Lusomedicamenta-Sociedade Tecnica Farmaceutica (Португалия); Изопринозин табл.500мг №30 Lusomedicamenta-Sociedade Tecnica Farmaceutica (Португалия); Изопринозин табл.500мг №20 Lusomedicamenta-Sociedade Tecnica Farmaceutica (Португалия)	1 645 465,94	13,29%	63,28%	A
Тилорон	Лавомакс табл.п/о 125мг №6 Нижфарм ОАО (Россия); Амиксин табл.125мг №10 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Амиксин табл.125мг №6 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Амиксин табл.60мг №10 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Лавомакс табл.п/о 125мг №10 Нижфарм ОАО (Россия)	1 172 667,84	9,47%	72,75%	A
Ацикловир	Ацикловир Акри табл.400мг №20 Акрихин ОАО (Россия); Ацикловир Акри табл.200мг №20 Акрихин ОАО (Россия) / Ацикловир; Зовиракс крем 5% 5г SmithKline Beecham Pharmaceuticals (Великобритания); Зовиракс табл.200мг №25 Glaxo Wellcome (Испания); Зовиракс лиоф.д/инф.250 мг N5 фл. GlaxoSmithKline S.p.A (Италия); Ацикловир Белупо крем 5% туба 2г Belupo Pharmaceuticals d.d. (Хорватия); Ацикловир табл.400мг №20 Озон ООО (Россия); Ацикловир мазь 5% туба 5г Акрихин ОАО (Россия); Ацикловир мазь 5% туба 5г Вертекс ЗАО (Рос-	853 030,32	6,89%	79,64%	A

	сия); Ацикловир мазь 5% туба 5г Синтез ОАО (Россия); Ацикловир табл.200мг №20 Татхимфармпрепараты ОАО (Россия); Ацикловир Форте табл.400мг №20 Оболенское ФП ЗАО (Россия); Ацикловир Белупо крем 5% туба 2г Нехал AG (Германия); Зовиракс гл.мазь 3% туба 4,5г Draxis Pharma (Канада); Ацикловир табл.200мг №20 Синтез ОАО (Россия); Ацикловир мазь 5% туба 5г Нижфарм ОАО (Россия); Ацикловир мазь 5% туба 5г Белмедпрепараты РУП (Беларусь); Ацикловир Гексал крем 5% туба 2г Нехал AG (Германия); Зовиракс крем 5% 2г SmithKline Beecham Pharmaceuticals (Великобритания)				
Картофеля побегов экстракт	Панавир ампл.0,004% 5мл №5 Мосхимфармпрепараты им.Н.А.Семашко ОАО (Россия); Панавир супп.рект.200мкг №5 Мосхимфармпрепараты им.Н.А.Семашко ОАО (Россия); Панавир гель защитный 3г Мосхимфармпрепараты им.Н.А.Семашко ОАО (Россия);	620 362,70	5,01%	84,65%	В
Рибавирин	Ребетол капсул.200мг №140 Schering-Plough (Португалия); Рибавирин табл.200мг №60 Канонфарма продакшн ЗАО (Россия); Рибавирин табл.200мг №30 Канонфарма продакшн ЗАО (Россия); Рибавирин-Верте капсул.200мг №30 Вертекс ЗАО (Россия);	444 243,07	3,59%	88,24%	В
Фамцикло-вир	Фамвир табл.250мг №21 Novartis Farmaceutica (Испания); Фамвир табл.125мг №10 Novartis Farmaceutica (Испания);	442 056,88	3,57%	91,81%	В
Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты	Ингавирин капсул.90мг №7 Валента Фармацевтика ОАО (Россия)	388 974,17	3,14%	94,95%	В
Римантадин	Ремантадин табл.0,05г №20 Биосинтез ОАО (Россия); Орвирем флакон.сироп 100мл Олифен корпорация ЗАО (Россия); Ремантадин табл.0,05г №20 Татхимфармпрепараты ОАО (Россия); Ремантадин табл.0,05г №20 Биохимик ОАО (Россия); Ремантадин табл.0,05г №20 Olainfarm A.S (Латвия); Ремантадин Олайнфарм табл.0,05г №20 Olainfarm A.S (Латвия)	249 205,63	2,01%	96,96%	С
Осельтамивир	Тамифлю капсул.75мг №10 F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария); Тамифлю пор.д/приг.сусп.д/приема внутрь 12мг/мл 30г F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)	153 801,71	1,24%	98,20%	С
Ламивудин	Зеффикс табл.п/о 100мг №28 SmithKline Beecham Pharmaceuticals (Великобритания)	129 925,73	1,05%	99,25%	С
Диоксотетрагидрокси-тетрагидро-нафталин	Оксолин мазь наз.0,25% 10г Нижфарм ОАО (Россия); Оксолин мазь д/наруж.3% 10г туба Нижфарм ОАО (Россия); Оксолин мазь наз.0,25% 10г Зеленая дубрава (Россия); Оксолин мазь наз.0,25% 10г Биосинтез ОАО (Россия); Оксолин мазь наз.0,25% 10г STADA ARZNEIMITTEL AG (Германия)	84 015,48	0,68%	99,93%	С
Занамивир	Реленза пор.д/инг.доз. 5 мг/доза №4 дозы, ротадиски №5 Glaxo Wellcome Production (Франция)	8 676,83	0,07%	100,00 %	С
15МНН	60ТН	12 381 555,63	100,00%	-----	---

Группа В включает в себя 4 МНН (Картофеля побегов экстракт, Рибавирин, Фамцикловир, Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты) представленных 10ТН. В данную группу входят препараты для лечения герпетических инфекций (Картофеля побегов экстракт, Фамцикловир), гриппа и ОРВИ (Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты), гепатитов (Рибавирин).

В *группе С* находятся 5 МНН (Римантадин, Осельтамивир, Ламивудин, Диоксотетрагидрокситетрагидронафталин, Занамивир) представленных 15ТН. Данная группа в основном представлена лекарственными препаратами для лечения гриппа и ОРВИ (Римантадин, Осельтамивир, Диоксотетрагидрокситетрагидронафталин, Занамивир) и ВИЧ-инфекции (Ламивудин). Нахождение этих препаратов в данной группе обусловлено тем, что большинство из них имеют высокую стоимость и отпускаются из аптечных организаций по рецепту врача (Римантадин, Осельтамивир, Диоксотетрагидрокситетрагидронафталин, Занамивир, Ламивудин), а также некоторые из препаратов данной группы пользуются низким спросом (Римантадин, Диоксотетрагидрокситетрагидронафталин) в связи с отсутствием рекламы на данные препараты в медицинских изданиях и низкой эффективностью.

В результате дальнейшего анализа ЛП (по МНН и ТН) по фармакологическому признаку (эффекту) было установлено, что среди них имеются противовирусные лекарственные препараты, входящие в следующие группы: 1) Противовирусные ЛП для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ (Тилорон, Анаферон, Метилфенилтиометилди метиламинометилгидроксидиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир, Инозин пранобекс, Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты, Кагоцел, Диоксотетрагидрокситетрагидронафталин, Римантадин, Занамивир, Осельтамивир). Выручка от продаж составила 9 891 936,93 рублей, что составляет 79,89%. 2) Противовирусные ЛП для лечения герпетических инфекций (Ацикловир, Картофеля побегов экстракт, Фамцикловир). Выручка от продаж составила 1 915 449,90 рублей, что составляет 15,47%. 3) Противовирусные ЛП для лечения ВИЧ-инфекции (Ламивудин). Выручка от продаж составила 129 925,73 рублей, что составляет 1,05%. 4) Про-

тивовирусные ЛП для лечения гепатита (Рибавирин). Выручка от продаж составила 444 243,07 рублей, что составляет 3,59%.

Наибольший удельный вес по сумме продаж (выручке) занимают 2 группы противовирусных лекарственных препаратов: «Противовирусные лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ» (79,89%) и «Противовирусные лекарственные препараты для лечения герпетических инфекций» (15,47%). Так как группа «Противовирусные лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ» занимает наибольший удельный вес по сумме продаж, поэтому дальнейшее ее изучение является актуальным.

Следующий этап исследований был посвящен разработке методики управления ассортиментом группы «Противовирусные лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ». Методика включала в себя: 1) расчет показателей (коэффициентов) ассортимента; 2) вывод общего показателя управления ассортиментом (интегральный показатель), который характеризует уровень управления ассортиментом в аптечной сети «Диолла»; 3) оценка ассортиментной политики экономико-статистическими методами (изучение динамики продаж, построение Матрицы Бостонской консультационной группы (БКГ); 4) оптимизация ассортиментной политики в аптечной сети «Диолла» (рисунок 3.29).

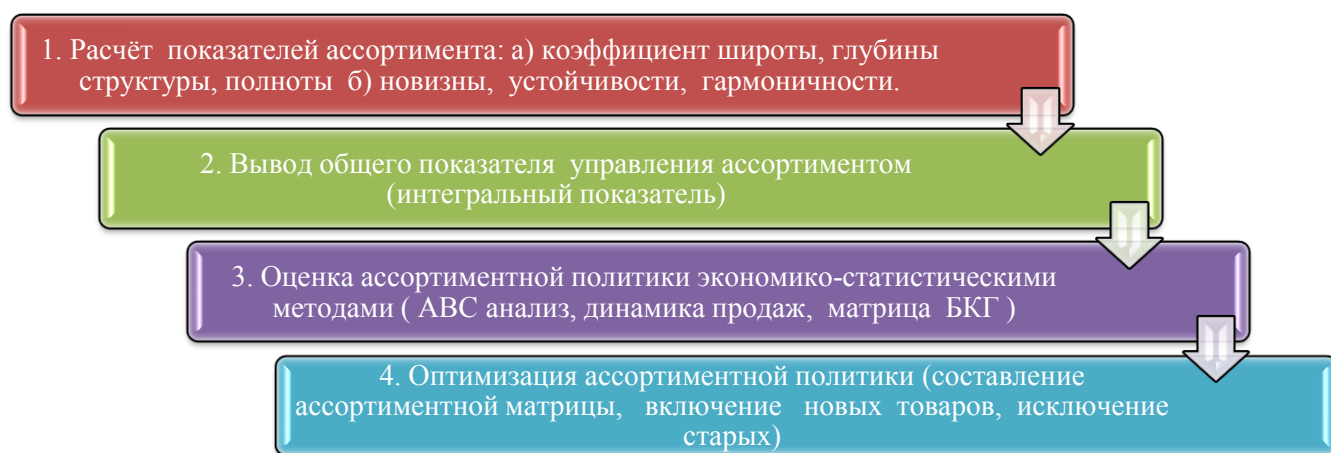


Рисунок 3.29 – Методика управления ассортиментом противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ

Исследования группы «Противовирусные лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ» были посвящены расчету показателей (коэффициентов) ассортимента: *коэффициента широты ($K_{ш}$)*, *коэффициента глубины ($K_{г}$)*, *коэффициента структуры ($K_{с}$)*, *коэффициента полноты ($K_{п}$)*, *коэффициента обновления ($K_{о}$)*, *коэффициента устойчивости ($K_{у}$)* и *коэффициента гармоничности ($K_{гп}$)*. Расчет коэффициентов проводился по формулам, предложенным в работах разных авторов [53, 145]. Результаты расчета коэффициентов представлены в приложении 7.

Было установлено, что значение коэффициента широты ($K_{ш}$) 1,00, коэффициента глубины ($K_{г}$) 1,00, коэффициента структуры ($K_{с}$) 0,698, коэффициента полноты ($K_{п}$) 0,698, коэффициента обновления ($K_{о}$) 0,367, коэффициента устойчивости ($K_{у}$) 0,311 и коэффициента гармоничности ($K_{гп}$) 1,309.

На основании полученных коэффициентов был проведен расчет интегрального показателя управления ассортиментом по методикам, предложенным в работах разных авторов [111, 117, 159]. Значение его составило 0,688. С использованием шкалы [111, 117, 159] было установлено, что уровень управления ассортиментом противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ *удовлетворительный*.

Следующим этапом исследования был анализ помесечной динамики продаж противовирусных лекарственных препаратов (по МНН), используемых для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ по аптечной сети «Диолла» за период с 1 января 2012 по 31 декабря 2012 г. (рисунок 3.30). Было установлено, что для препаратов характерен сезонный спрос, т.е. максимальные продажи наблюдаются в осеннее-зимний период (с сентября по март), что обусловлено повышенной заболеваемостью гриппом и ОРВИ в данный период.

Изучение скорости реализации противовирусных лекарственных препаратов по аптечной сети позволило получить следующие данные (таблица 3.15).

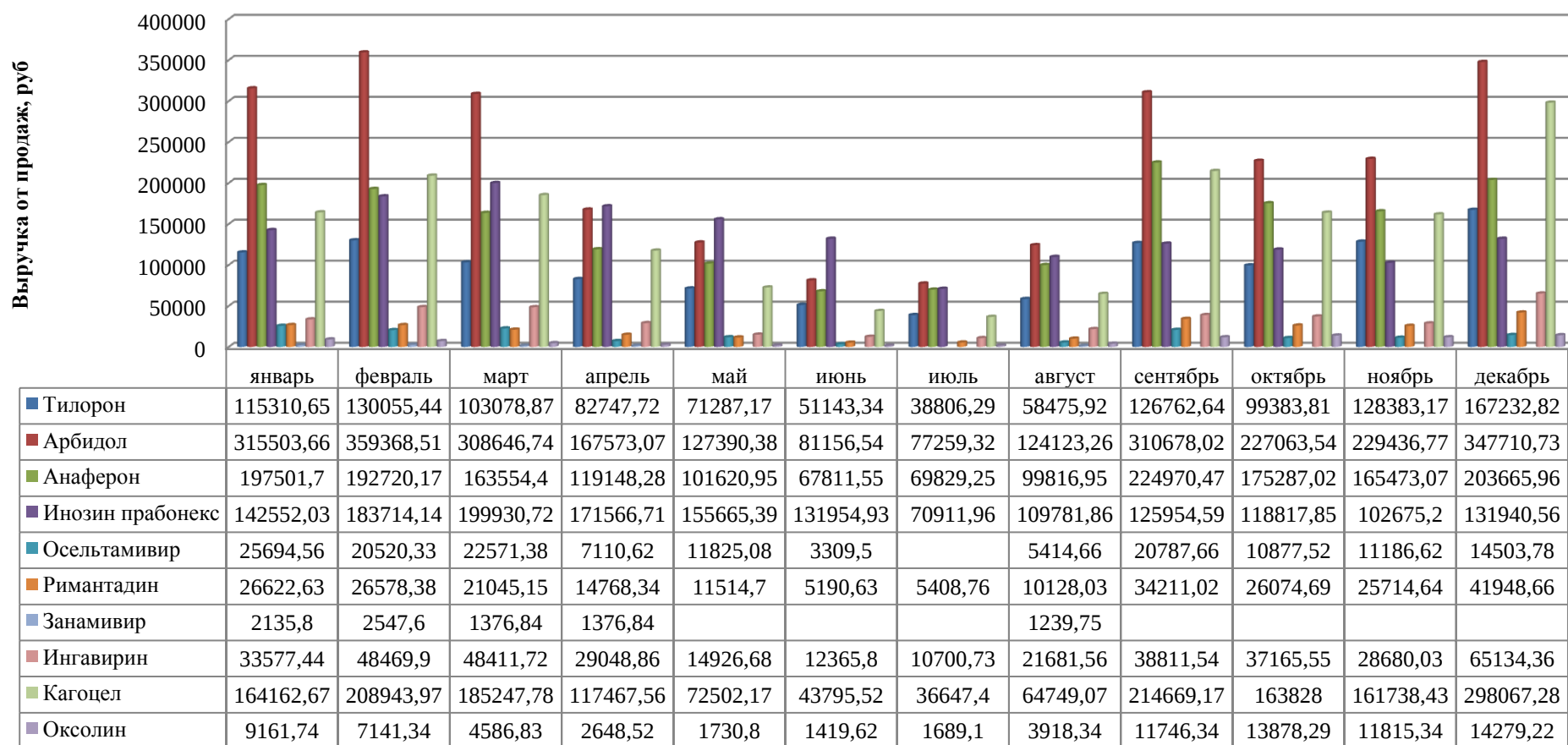


Рисунок 3.30 – Помесячная динамика продаж противовирусных лекарственных препаратов (по МНН), используемых для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ по аптечной сети «Диолла» за период с 1 января 2012 по 31 декабря 2012 г. (в рублях)

Таблица 3.15 - Структура ассортимента противовирусных лекарственных препаратов по аптечной сети «Диолла» за период с 1 января 2012 по 31 декабря 2012 г. (в рублях)

Наименование лекарственного препарата (МНН)	Выручка (сумма продаж), руб.	% от товарооборота по противовирусным ЛП	Количество проданных упаковок, за год	Доля в структуре ассортимента, %	Среднее количество упаковок реализуемых за месяц	Среднее количество упаковок реализуемых за месяц в пересчете на 100 тыс. руб. оборота	Среднее количество упаковок реализуемых за неделю	Среднее количество упаковок реализуемых за неделю в пересчете на 100 тыс. руб. оборота	Среднее количество упаковок реализуемых за 2 недели	Среднее количество упаковок реализуемых за 2 недели в пересчете на 100 тыс. руб. оборота	Среднее количество упаковок реализуемых в день пересчете на 100 тыс. руб. оборота	Группа по скорости реализации
Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир	2 675 910,54	21,61%	13558	22,62	1130	42	282	10	565	20	1,4	1
Анаферон	1 781 399,77	14,39%	12414	20,71	1034	58	259	15	517	30	2,1	1
Кагоцел	1 731 819,02	13,99%	8303	13,85	692	40	173	10	346	20	1,4	1
Инозин пранобекс	1 645 465,94	13,29%	1511	2,52	126	8	31	2	62	4	0,29	2
Тилорон	1 172 667,84	9,47%	2220	3,70	185	16	46	4	92	8	0,57	2
Ацикловир	853 030,32	6,89%	12360	20,62	1030	132	258	33	515	66	4,70	1
Картофеля побегов экстракт	620 362,70	5,01%	563	0,94	47	8	12	2	24	4	0,29	2
Рибавирин	444 243,07	3,59%	353	0,59	29	7	7	2	14	4	0,29	2
Фамцикловир	442 056,88	3,57%	173	0,29	14	3	4	0,75	8	1,5	0,11	3
Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты	388 974,17	3,14%	997	1,66	249	64	62	16	124	32	2,29	1
Римантадин	249 205,63	2,01%	3568	5,95	297	119	74	30	148	60	4,29	1
Осельтамивир	153 801,71	1,24%	146	0,24	12	8	3	2	6	4	0,29	2
Ламивудин	129 925,73	1,05%	48	0,08	4	3	1	0,75	2	1,5	0,11	3
Диоксотетрагидрокситетрагидронафталин	84 015,48	0,68%	3709	6,19	309	368	77	92	154	184	13,14	1
Занамивир	8 676,83	0,07%	7	0,01	0,6	7	0,15	--	0,30	--	---	4
Итого:	12 381 555,63	100,00%	59930	100,00%								

Из таблицы 3.15 видно, что наибольший процент от товарооборота в стоимостном выражении по противовирусным лекарственным препаратам занимают 4 МНН: Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир, Анаферон, Кагоцел, Инозин пранобекс, а в натуральном выражении (т.е. по количеству упаковок): Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир, Анаферон, Ацикловир и Кагоцел.

В соответствии с методикой, предложенной в литературных источниках [84, 146], все противовирусные лекарственные препараты были разделены на четыре группы: 1-ая группа лекарственных препаратов реализуется со скоростью одна и более упаковок в день в пересчете на 100 тыс. руб. оборота (Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир, Анаферон, Кагоцел, Ацикловир, Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты, Диоксотетрагидрокситетрагидронафталин, Римантадин); 2-ая группа лекарственных препаратов реализуется со скоростью одна и более упаковок в неделю в пересчете на 100 тыс. руб. оборота (Инозин пранобекс, Тилорон, Картофеля побегов экстракт, Рибавирин, Осельтамивир); 3-ья группа лекарственных препаратов реализуется со скоростью одна и более упаковок в 2 недели в пересчете на 100 тыс. руб. оборота (Фамцикловир, Ламивудин); 4-ая группа лекарственных препаратов реализуется со скоростью менее одной упаковки в 2 недели в пересчете на 100 тыс. руб. оборота (Занамивир).

Из анализа скорости реализации видно, что лекарственные препараты 1 и 2-ой группы имеют высокую скорость реализации, большой набор ассортиментных позиций, значительную долю выручки. Для 1-ой группы лекарственных препаратов целесообразно предусмотреть большой месячный товарный запас в размере 50-60 уп (2*30 дней), на 100 тыс. руб оборота. Для 2-ой группы 8-10 уп (2*4 недели). Для лекарственных препаратов с умеренной скоростью реализации (3-ья группа) - 4уп, а для четвертой

группы остатки могут быть представлены одной или двумя упаковками. Таким образом, варьировать товарные запасы можно для 1 и 2 групп, для 3 и 4 из-за замедленной скорости реализации такой вариант не возможен.

В дальнейшем была изучена помесечная динамика суммарных продаж всех противовирусных лекарственных препаратов (по МНН) входящих в группу «Лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ» по аптечной сети «Диолла» за период с 1 января 2012 по 31 декабря 2012 г. представлена на рисунке 3.31.

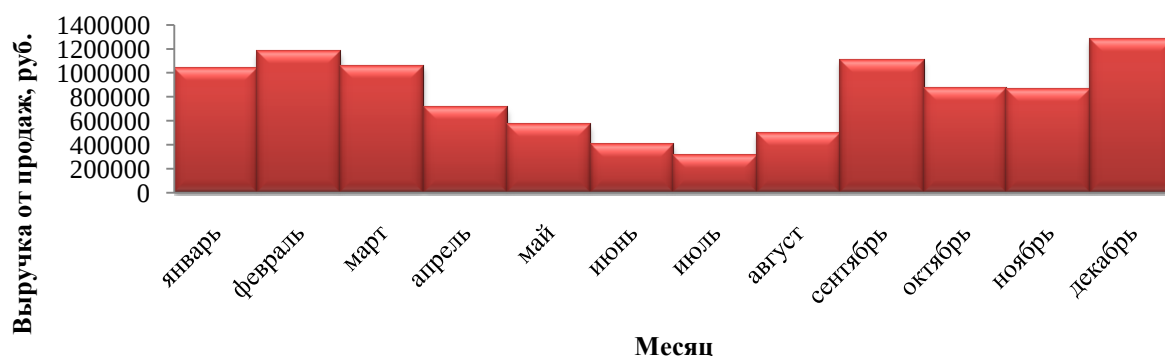
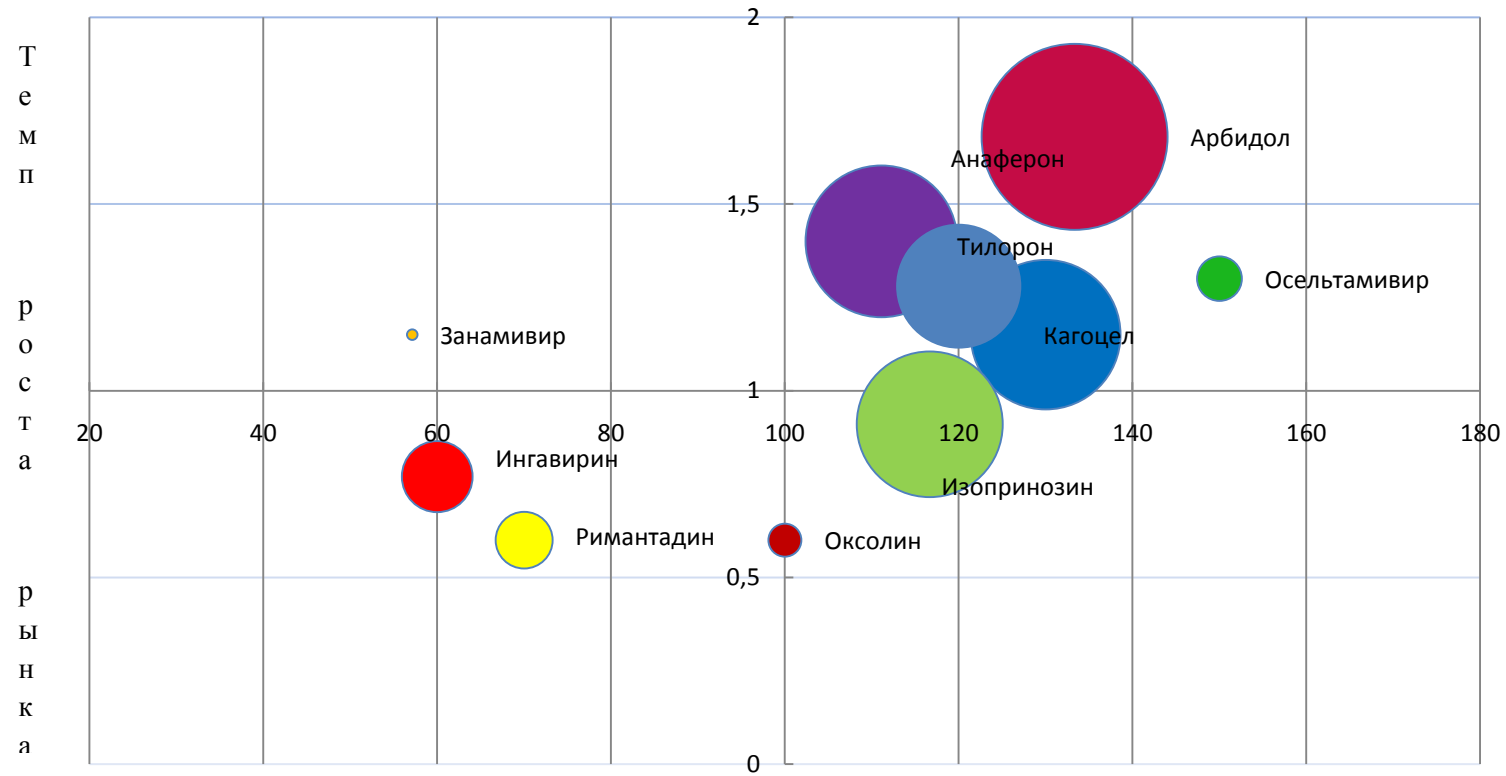


Рисунок 3.31 – Помесечная динамика суммарных продаж всех противовирусных лекарственных препаратов (по МНН) входящих в группу «Противовирусные лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ» по аптечной сети за период с 1 января 2012 по 31 декабря 2012 г. (в рублях)

Наибольшее количество противовирусных лекарственных препаратов (по МНН) входящих в группу «Противовирусные лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ» по аптечной сети за период с 1 января 2012 по 31 декабря 2012 г. было продано в феврале, сентябре и декабре 2012 г., что говорит о сезонности спроса на данные препараты.

На следующем этапе была построена матрицы Бостонской консультационной группы для противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ. Место противовирусных лекарственных препаратов в матрице БКГ определялось в зависимости от доли и темпа роста рынка (рисунок 3.32).



Относительная доля рынка

*сравнение проводилось с ассортиментом лекарственных препаратов, представленных в аптечной сети «Радуга»

Рисунок 3.32 – Матрица Бостонской консультационной группы (БКГ) для противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ (по МНН)

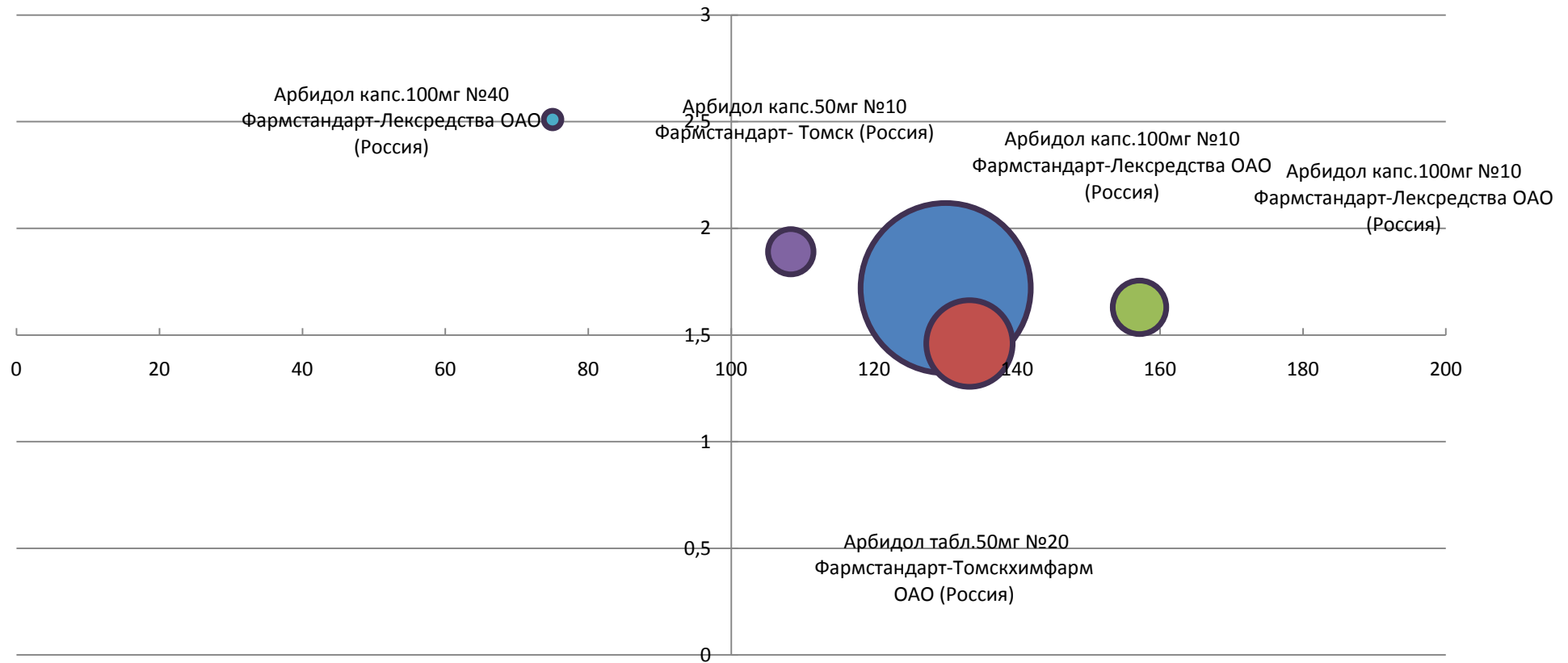
Из рисунка 3.32 видно, что в соответствии матрицей БКГ к категории: «Звезды» (высокая скорость роста рынка (темп роста) и высокая доля рынка аптечной сети) можно отнести следующие лекарственные препараты: АРБИДОЛ, АНАФЕРОН, ТИЛОРОН, КАГОЦЕЛ, ОСЕЛЬТАМИВИР, «Дойные коровы» (низкая скорость роста рынка (темп роста) и высокая доля рынка аптечной сети) можно отнести: ИЗОПРИНОЗИН, «Трудные дети» (высокая скорость роста рынка (темп роста) и низкая доля рынка аптечной сети) можно отнести: ЗНАМИВИР, «Собаки» (низкая скорость роста рынка (темп роста) и низкая доля рынка аптечной сети) можно отнести: ИНГАВИРИН, РИМАНТАДИН, ОКСОЛИН.

Построение матрицы БКГ в рамках МНН не дает полного представления о скорости роста рынка и доле рынка аптечной сети, поэтому следующим этапом было построение матриц для торговых наименований противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ.

Рассмотрим пример построения матрицы БКГ для лекарственного препарата АРБИДОЛ (рисунок 3.33).

Из рисунка 3.33 видно, что в соответствии матрицей БКГ к категории «Звезды» можно отнести 4 торговых наименования: «Арбидол капс.100мг №10 Фармстандарт-Лексредства ОАО (Россия)», «Арбидол табл.50мг №20 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия)», «Арбидол капс.100мг №20 Фармстандарт-Лексредства ОАО (Россия)», «Арбидол табл.50мг №10 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия)», к категории «Трудные дети» только одно торговое наименование «Арбидол капс.100мг №40 Фармстандарт-Лексредства ОАО (Россия)». Аналогичные матрицы можно строить и для других торговых наименований противовирусных лекарственных препаратов.

Проведенные исследования показали, что для того чтобы эффективно управлять ассортиментом противовирусных лекарственных препаратов необходимо проводить анализ существующий номенклатуры и оценивать товарные запасы.



Относительная доля рынка

*сравнение проводилось с ассортиментом лекарственных препаратов, представленных в аптечной сети «Радуга»

Рисунок 3.33 – Матрица Бостонской консультационной группы (БКГ) для противовирусного лекарственного препарата АРБИДОЛ

Таким образом, подводя итог по проделанной работе можно сделать вывод о том, что за период с 1 января 2012 по 31 декабря 2012 г. по аптечной сети «Диолла» было продано 59 788,26 упаковок противовирусных лекарственных препаратов на общую сумму 12 381 555,63 рублей. Наибольшие продажи как в натуральном, так в стоимостном выражении были в 1 и 4 кварталах 2012 г., т.е. в осенне-зимний период. Также было установлено, что ассортимент противовирусных ЛП представленный в аптечной сети «Диолла» представлен 15 МНН и 60 ТН. Наибольший удельный вес в денежном выражении от общего товарооборота по противовирусным ЛП занимает группа «Противовирусные ЛП для лечения гриппа и ОРВИ». Анализа помесечной динамики продаж противовирусных лекарственных препаратов входящих в группу «Противовирусные лекарственные препараты для лечения гриппа и ОРВИ» показал, что для данных препаратов характерен сезонный спрос, т.е. максимальные продажи наблюдаются в осеннее-зимний период (с сентября по март), что обусловлено повышенной заболеваемостью гриппом и ОРВИ в данный период. Лидером среди продаваемых лекарственных препаратов является Арбидол. В результате проведенного АВС анализа было установлено, что группа А, составляющая 23% ассортимента противовирусных ЛП приносит 80% выручки представлена препаратами для лечения гриппа и ОРВИ и герпетических инфекций. Лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ представлены Арбидолом, Анафероном, Кагоцелом, Инозином пранобексом и Тилороном, которые в основном представлены таблетированными ЛФ, а прием данных форм неблагоприятно влияет на желудочно-кишечный тракт, так как может вызвать обострение хронических заболеваний, поэтому более целесообразным является применение других лекарственных форм, среди которых наибольший интерес в качестве перспективных профилактических средств представляют спреи, а именно назальные спреи, поэтому следующим этапом был анализ рынка спреев.

3.4. Фармацевтический рынок аэродисперсных лекарственных форм Российской Федерации

Анализ отечественного фармацевтического рынка аэродисперсных лекарственных форм представленных спреями, проведенный на основании данных Государственного реестра лекарственных средств России [37] показал, что в Российской Федерации зарегистрировано (по состоянию на 01.09.2013 г.) 197 торговых наименований (ТН) спреев представленных 60 МНН.

Было установлено, что спреи, находящиеся на фармацевтическом рынке России, представлены 23 группами: А01 Стоматологические препараты; А07 Противодиарейные, кишечные противовоспалительные и противомикробные препараты; С01 Препараты для лечения заболеваний сердца; D01 Противогрибковые препараты для лечения заболеваний кожи; D03 Препараты для лечения ран и язв; D04 Препараты для лечения зуда (включая антигистаминные препараты и анестетики); D06 Антибиотики и противомикробные средства, применяемые в дерматологии; D08 Антисептики и дезинфицирующие средства; D11 Другие дерматологические препараты; G04 Препараты, применяемые в урологии; Н01 Гормоны гипоталамуса и гипофиза и их аналоги; Н05 Препараты, регулирующие обмен кальция; L02 Противоопухолевые гормональные препараты; L03 Иммуностимуляторы; L04 Иммунодепрессанты; М02 Препараты для наружного применения при болевом синдроме при заболеваниях костно-мышечной системы; N01 Анестетики; N02 Анальгетики; N04 Противопаркинсонические препараты; R01 Назальные препараты; R02 Препараты для лечения заболеваний горла; R03 Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; R07 Другие препараты для лечения заболеваний дыхательной системы.

Анализ спреев по МНН показал, что наибольший удельный вес имеют препараты подгруппы “R02AA Антисептические препараты” (13,79%), “R01AA Адреномиметики” (8,62%), группы “R01AB Адреномиметики в комбинации с другими препаратами” и “R01AD Кортикостероиды” занимают по 6,90%,

“D01AC Производные имидазола” и “R01AX Прочие препараты для местного применения при заболеваниях носа” по 5,17%. Остальные препараты имеют удельный вес менее 5%. В результате анализа спреев по ТН было установлено, что наибольший удельный вес имеют подгруппы “R01AA Адреномиметики” (26,46%), “R02AA Антисептические препараты” (11,64%), “R01AX Прочие препараты для местного применения при заболеваниях носа” (8,99%) и “R01AD Кортикостероиды” (6,88%), остальные подгруппы имеют удельный вес менее 5%.

Анализ рынка спреев в зависимости от фирм производителей (ФП) показал, что всего лекарственную форму спрей выпускают 133 ФП, из них 55 отечественных компаний и 77 иностранных (табл.8.1 приложения 8). Доля отечественных ФП на рынке спреев составляет 41,35%, а доля импортных 58,65%.

Подгруппа “R01AA Адреномиметики” представлена 30 ФП (9 ФП российских и 21 ФП иностранные) и имеет самый большой удельный вес (22,39%), также наибольший вес имеют подгруппы “R02AA Антисептические препараты” (10,45%), “R01AX Прочие препараты для местного применения при заболеваниях носа” (9,70%) и “R01AD Кортикостероиды” (6,72%), остальные подгруппы имеют удельный вес менее 5%.

Анализ по количеству стран производителей (СП) показал, что лекарственная форма спрей представлена 25 странами производителями (СП) (Россия + 24 зарубежные страны) (табл.8.2 приложения 8). Наибольший удельный вес по количеству стран производителей (СП) имеют подгруппы “R01AA Адреномиметики” (14,29%), “R02AA Антисептические препараты” (9,89%), “R01AX Прочие препараты для местного применения при заболеваниях носа” (8,79%), “R01AD Кортикостероиды” (8,79%)” и “R03BA Глюкокортикоиды” (6,59%), остальные подгруппы имеют удельный вес менее 5%.

Анализ спреев по признаку вхождения в перечень ЖНВЛП показал, что 28,43% (56 ТН из 197 ТН) лекарственных препаратов в форме спрея входят в перечень ЖНВЛП [1] (табл.8.3 приложения 8).

Наибольший удельный вес имеют подгруппы “R01AA Адреномиметики” (44,64%) и “ R01AD Кортикостероиды” (17,86%), а наименьший “A07EA Кортикостероиды для местного применения ” и “D08AC Бигуаниды и амидины”, которые занимают по 1,76%.

Анализ рынка назальных спреев

Дальнейший анализ позволил установить, что наибольший удельный вес среди всех спреев занимают «спреи назальные» представленные 132 ТН, что составляет 67,00% от всех спреев. Также было установлено, что лекарственная форма «спреи назальные» представлена 28 МНН, 22 странами производителями.

Анализ назальных спреев по *МНН* показал, что наибольший удельный вес имеют: Ксилометазолин (25,00%), Оксиметазолин (12,00%). Было установлено, что отсутствуют назальные спреи, содержащие противовирусный лекарственный компонент.

В результате анализа назальных спреев по количеству *стран производителей* (СП) было установлено, что данная группа представлена 22 странами производителями (СП) (Россия + 21 СП зарубежные). Детальный анализ группы по количеству *стран производителей* (СП) позволил установить, что наибольший удельный вес имеют: Россия (31,06%), Германия (17,42%), США (6,06%), Швейцария (5,30%) и Италия (5,30%).

Анализ назальных спреев по *датам государственной регистрации (ДГР)* показал, что за период 2004-2012 гг. было зарегистрировано 132 торговых наименования лекарственных препаратов. Наибольшее количество ТН ЛП было зарегистрировано в 2009 г. (29/132 или 21,97%), 2008 г. (23/132 или 17,42%) и 2010 г. (24/132 или 18,18%).

Изучение литературных источников [71, 83] показало, что наиболее перспективной является группа лекарственных препаратов на основе морской воды и ее солей. Анализ фармацевтического рынка назальных препаратов на основе морской воды и ее солей, проведенный на основании литературных данных [71], позволил получить следующие результаты (рисунок 3.34).



Рисунок 3.34 – Фармацевтический рынок назальных препаратов на основе морской воды и ее солей [71]

Было установлено, что морская вода и ее соли обладают хорошим противовоспалительным, антибактериальным и регенерирующими эффектами, оказывает благоприятное действие на слизистую оболочку носа, нормализует естественную микрофлору слизистой, способствует нормализации отделения слизи [71, 83], наиболее перспективной среди лекарственных форм являются назальные спреи, поэтому дальнейшие исследования были посвящены изучению подгруппы - спреи на основе морской воды и ее солей.

Анализ подгруппы показал, что она представлена 7 торговыми наименованиями (ТН). Ассортимент назальных спреев на основе морской воды (морской соли) приведен в приложении 9.

Среди стран производителей (СП) наибольший удельный вес занимают иностранные страны производители (85,71%), а отечественный производитель занимает всего 14,29%. Среди иностранных стран наибольший удельный вес занимают: Франция (33,33%) и Хорватия (33,33%), а наименьший удельный вес – Германия (16,67%) и Италия (16,67%).

В результате исследования подгруппы по количеству фирм-производителей (ФП) было установлено, что наибольший удельный вес зани-

мают иностранные ФП (85,71%). Среди ФП наибольший удельный вес приходится на: Лаборатории Гоемар С.А. (28,57%) и Ядран Галенский Лабораторий АО (28,57%), а наименьший на: Др.Тайсс Натурварен ГмбХ (14,28%), Замбон С.П.А. (14,28%) и МС-Вита ООО (14,28%). Спреи на 85,71% представлены изотоническими растворами морской воды и только 14,29% гипертоническими растворами. Все представленные спреи отпускаются из аптек без рецепта врача. В качестве упаковки для спреев используются или полимерные или стеклянные флаконы с насадкой распылителем. Срок годности спреев составляет либо 2, либо 3 года. Также было установлено, что среди назальных спреев на основе морской воды отсутствуют спреи, содержащие кроме морской воды противовирусное лекарственное средство, поэтому разработка таких лекарственных препаратов является актуальной задачей фармацевтической практики.

Таким образом, проведенное исследование показало, что фармацевтический рынок спреев в Российской Федерации представлен 197 ТН и 60 МНН и включает в себя 23 группы. Наибольший удельный вес среди всех спреев занимают «спреи назальные» представленные 132 ТН, что составляет 67,00% от всех спреев. Лекарственная форма «спреи назальные» представлена 28 МНН, 22 странами производителями. Анализ назальных спреев по МНН показал, что наибольший удельный вес имеют: Ксилометазолин (25,00%), Оксиметазолин (12,00%), т.е. препараты, обладающие сосудосуживающим действием в носовой полости. Также было установлено, что отсутствуют назальные спреи, содержащие противовирусный лекарственный компонент. В результате дальнейшего анализа в данной группе была выделена подгруппа - спреи на основе морской воды (морской соли). Показана перспективность данной подгруппы среди других. Анализ данной подгруппы показал, что она представлена 7 торговыми наименованиями (ТН). Среди данных ТН также отсутствуют спреи, содержащие кроме морской воды (морской соли) второй компонент противовирусного действия, поэтому разработка такой композиции для назального спрея является актуальной.

Выводы по главе 3

Таким образом, проведенное исследование позволило сформулировать следующие выводы:

1. Выявлена многолетняя тенденция к росту заболеваемости ОРВИ в Российской Федерации и Свердловской области.

2. На фармацевтическом рынке противовирусных лекарственных препаратов Российской Федерации в основном присутствуют таблетированные лекарственные формы, а назальные лекарственные формы (капли и спреи (аэрозоли) для носа) отсутствуют, поэтому актуальным является разработка данных лекарственных форм.

3. Структура назначаемых противовирусных лекарственных препаратов в условиях стационара зависит от степени тяжести заболевания и наличия осложнений. Важное место при лечении гриппа отводится противовирусным лекарственным препаратам.

4. В структуре закупок среди противовирусных препаратов, используемых для лечения гриппа преобладают Арбидол и Тамифлю, удельный вес в стоимостном выражении составил 0,45%, что свидетельствует о недостаточном объеме закупок противовирусных ЛП.

5. Проведенные исследования потребительских предпочтений и изучения результатов анкетного опроса работников аптек позволили выявить необходимость в новом противовирусном ЛП.

6. Анализ отчетов по продажам противовирусных препаратов показал, что наибольший удельный вес в денежном выражении от общего товарооборота по противовирусным лекарственным препаратам занимает группа «Противовирусные ЛП для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ», характерным является сезонность спроса (осенне - зимний период). Препараты данной группы в основном представлены таблетированными ЛФ, отсутствуют назальные спреи, мази, которые являются более перспективными с точки зрения лечебно-профилактического действия.

7. С целью оптимизации ассортимента противовирусных лекарственных препаратов для группы «Противовирусные ЛП для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ» была разработана методика управления ассортиментом, которая позволила определить 7 показателей (коэффициентов) ассортимента, общий показатель управления ассортиментом (интегральный показатель), провести оценку ассортиментной политики экономико-статистическими методами и предложить пути ее оптимизации.

8. Было установлено, что наиболее перспективной группой среди назальных спреев являются спреи на основе морской воды.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦИИ НАЗАЛЬНОГО СПРЕЯ НА ОСНОВЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ТРИАЗАВИРИН»

Исследование по разработке назального спрея лечебно-профилактического действия осуществлялось на основании разработанного алгоритма.

В соответствии с алгоритмом планировалось провести экспериментальное исследование по разработке фармацевтической композиции. Этап включал в себя: построение псевдобинарной диаграммы фазовой растворимости; выбор наиболее оптимальных фармацевтических композиций; интегральную оценку качества экспериментальных составов с использованием функции обобщенной желательности Харрингтона; выбор одной наиболее оптимальной фармацевтической композиции; разработку лабораторной технологии получения назального спрея; оценку возможности масштабирования техпроцесса для разработки опытно-промышленной технологии производства спрея назального; выявление и оценку рисков при производстве лекарственной формы; валидацию наиболее критических стадий; разработку методик качественного и количественного определения компонентов назального спрея; изучение стабильности лекарственной формы и определение срока ее годности; разработку проекта нормативной документации.

Алгоритм исследования приведен на рисунке 4.1.

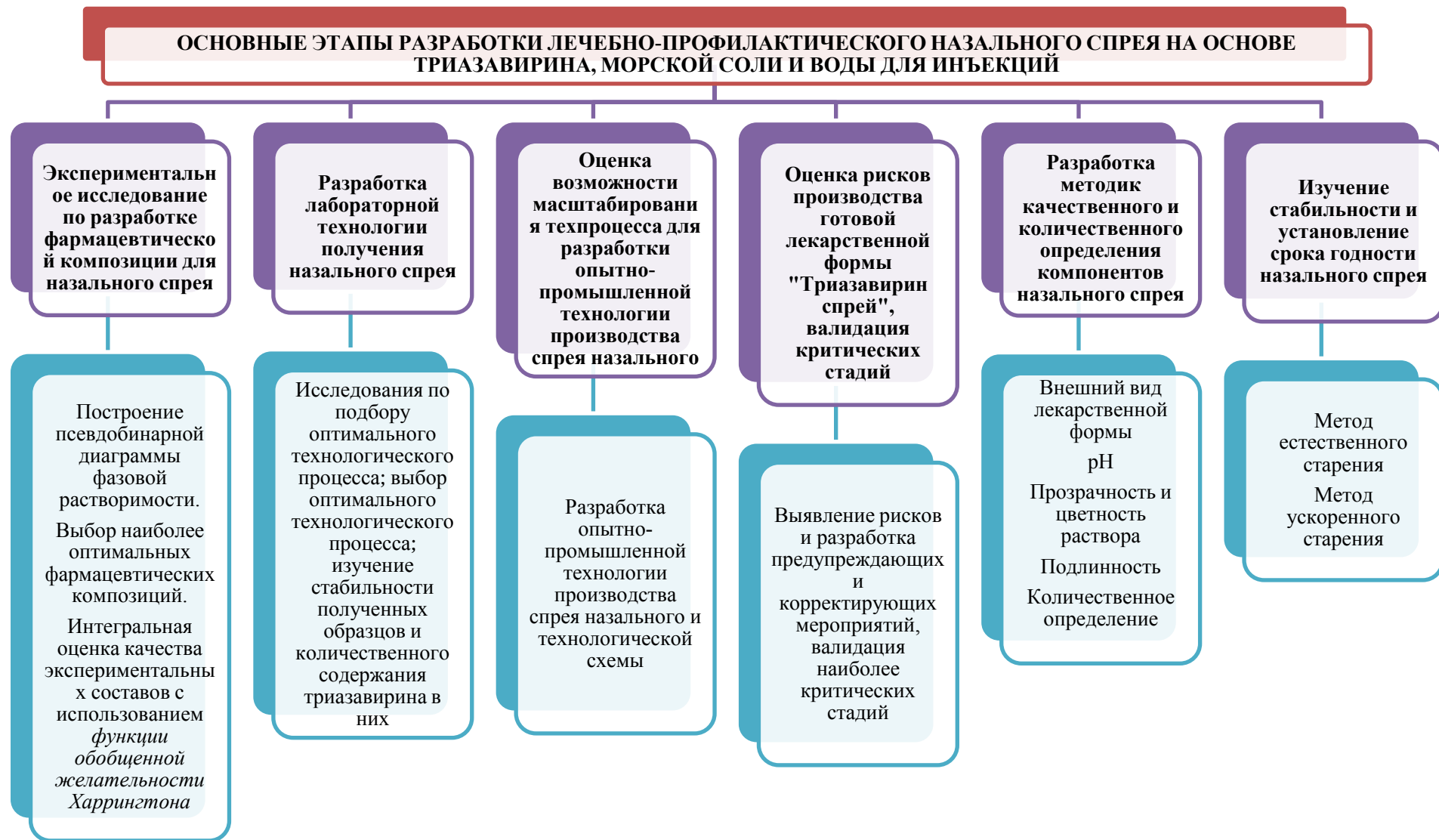


Рисунок 4.1 – Алгоритм проведения исследования по разработке назального спрея лечебно-профилактического действия

4.1 Экспериментальное исследование по разработке фармацевтической композиции для назального спрея

Выбор концентрации *триазавирина* и *морской соли* для фармацевтической композиции для лекарственной формы назальный спрей основывался на данных, полученных в результате эксперимента и, базировался на *построении псевдобинарной диаграммы фазовой растворимости*.

При постановке эксперимента по разработке оптимальной фармацевтической композиции для назального спрея возможно построение фазовой диаграммы трехкомпонентной системы (триазавирин, морская соль и вода для инъекций) с ограниченной взаимной растворимостью, образующих раствор. С этой целью может быть использована *диаграмма Гиббса – Розебома* [69]. Так как концентрации компонентов (триазавирин, морская соль) небольшие (до 3%), поэтому более целесообразным является построение *псевдобинарной диаграммы фазовой растворимости*. Обусловлено это еще и тем, что фармацевтическая субстанция триазавирин умеренно растворима в воде (ФС 000279-141211 Триазавирин субстанция [150]), т.е. 1 грамм субстанции растворим в воде в объеме от 30 мл. до 100 мл., что составляет диапазон от 1% до 3,33%. Предварительный эксперимент, проведенный с целью изучения растворимости фармацевтической субстанции триазавирина в присутствии морской соли показал, что растворимость триазавирина уменьшается и, следовательно, возможно выпадение осадков, поэтому при проведении эксперимента был задан диапазон концентрации компонентов, входящих в фармацевтическую композицию: триазавирин от 0,25% до 2,00% (от 2,5 до 20 мг/мл), морская соль от 0,25% до 2,00% (от 2,5 до 20 мг/мл).

Для построения псевдобинарной диаграммы фазовой растворимости была приготовлена серия растворов с определенным заданным диапазоном компонентов: триазавирин от 0,25% до 2,00% (от 2,5 до 20 мг/мл), морская соль от 0,25% до 2,00% (от 2,5 до 20 мг/мл) (таблица 4.1).

Таблица 4.1 - Растворы для построения псевдобинарной диаграммы фазовой растворимости

Номер фармацевтической композиции	Наименование компонентов, входящих в состав фармацевтической композиции					
	Триазавирин		Морская соль		Вода для инъекций	
	%	г	%	г	%	мл (г)
1	0,25	0,25	0,25	0,25	99,50	99,50
2	0,25	0,25	0,50	0,50	99,25	99,25
....						
7	0,25	0,25	1,75	1,75	98,00	98,00
8	0,25	0,25	2,00	2,00	97,75	97,75
9	0,50	0,50	0,25	0,25	99,25	99,25
10	0,50	0,50	0,50	0,50	99,00	99,00
....						
15	0,50	0,50	1,75	1,75	97,75	97,75
16	0,50	0,50	2,00	2,00	97,50	97,50
17	0,75	0,75	0,25	0,25	99,00	99,00
18	0,75	0,75	0,50	0,50	98,75	98,75
....						
22	0,75	0,75	1,50	1,50	97,75	97,75
23	0,75	0,75	1,75	1,75	97,50	97,50
24	0,75	0,75	2,00	2,00	97,25	97,25
25	1,00	1,00	0,25	0,25	98,75	98,75
26	1,00	1,00	0,50	0,50	98,50	98,50
....						
31	1,00	1,00	1,75	1,75	97,25	97,25
32	1,00	1,00	2,00	2,00	97,00	97,00
33	1,25	1,25	0,25	0,25	98,50	98,50
34	1,25	1,25	0,50	0,50	98,25	98,25
....						
39	1,25	1,25	1,75	1,75	97,00	97,00
40	1,25	1,25	2,00	2,00	96,75	96,75
41	1,50	1,50	0,25	0,25	98,25	98,25
42	1,50	1,50	0,50	0,50	98,00	98,00
....						
47	1,50	1,50	1,75	1,75	96,75	96,75
48	1,50	1,50	2,00	2,00	96,50	96,50
49	1,75	1,75	0,25	0,25	98,00	98,00
50	1,75	1,75	0,50	0,50	97,75	97,75
....						
55	1,75	1,75	1,75	1,75	96,50	96,50
56	1,75	1,75	2,00	2,00	96,25	96,25
57	2,00	2,00	0,25	0,25	97,75	97,75
58	2,00	2,00	0,50	0,50	97,50	97,50
....						
63	2,00	2,00	1,75	1,75	96,25	96,25
64	2,00	2,00	2,00	2,00	96,00	96,00

Базируясь на полученных данных, была построена диаграмма фазовой растворимости (рисунок 4.2).

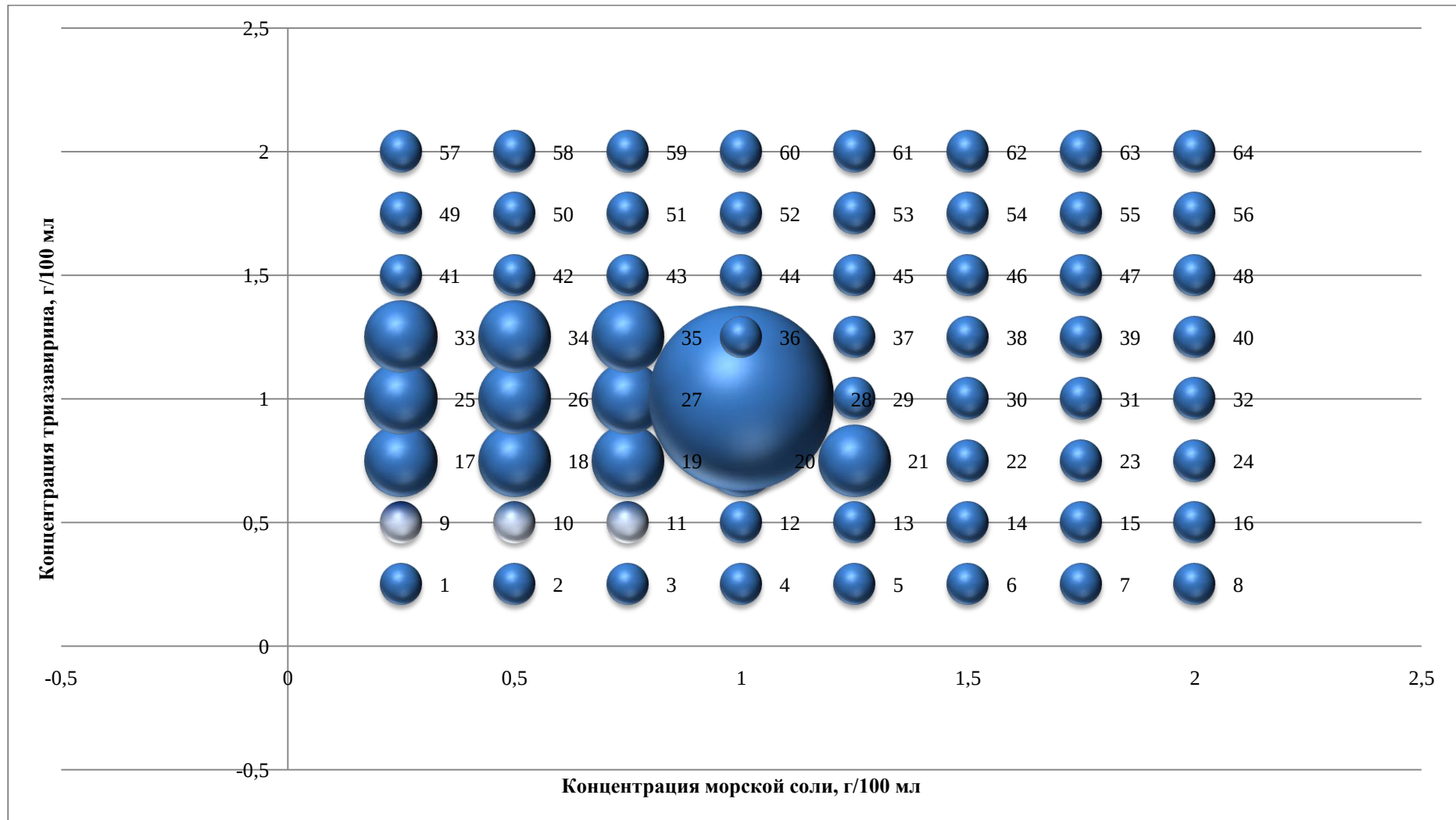


Рисунок 4.2 – Диаграмма фазовой растворимости компонентов в составе модельной смеси (при температуре $20 \pm 2^\circ\text{C}$)

Было установлено, что растворимость триазавирина при добавлении морской соли уменьшается. Даже добавление небольшого количества морской соли (0,1-0,25%) приводит к значительному снижению растворимости триазавирина. В диапазоне концентраций триазавирина от 0,25% до 2,0% при добавлении морской соли от 0,25% до 1,9% наблюдается небольшое снижение растворимости триазавирина. Таким образом, на основании полученных данных была построена псевдобинарная диаграмма фазовой растворимости, из которой видно, что область, расположенная под графиком соответствует состоянию *истинного раствора*, а область, расположенная над графиком соответствует состоянию *насыщенного раствора (жидкость + осадок)*. В результате дальнейшего исследования был выбран диапазон концентраций, который будет в наибольшей степени соответствовать фазовой растворимости и обеспечивать стабильность системы, т.е. был выбран диапазон концентраций триазавирина 0,5% до 1,5%, т.е. составы № 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 25, 26, 27, 28, 29, 33, 34, 35, 36, 41, 42, 43 (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Составы, отвечающие в наибольшей степени требованиям взаимной растворимости

Номер состава	Наименование компонентов, входящих в состав фармацевтической композиции					
	Триазавирин		Морская соль		Вода для инъекций	
	%	г	%	г	%	мл (г)
9	0,50	0,50	0,25	0,25	99,25	99,25
10	0,50	0,50	0,50	0,50	99,00	99,00
11	0,50	0,50	0,75	0,75	98,75	98,75
12	0,50	0,50	1,00	1,00	98,50	98,50
13	0,50	0,50	1,25	1,25	98,25	98,25
14	0,50	0,50	1,50	1,50	98,00	98,00
15	0,50	0,50	1,75	1,75	97,75	97,75
17	0,75	0,75	0,25	0,25	99,00	99,00
18	0,75	0,75	0,50	0,50	98,75	98,75
19	0,75	0,75	0,75	0,75	98,50	98,50
20	0,75	0,75	1,00	1,00	98,25	98,25
21	0,75	0,75	1,25	1,25	98,00	98,00
22	0,75	0,75	1,50	1,50	97,75	97,75
25	1,00	1,00	0,25	0,25	98,75	98,75
26	1,00	1,00	0,50	0,50	98,50	98,50
27	1,00	1,00	0,75	0,75	98,25	98,25
28	1,00	1,00	1,00	1,00	98,00	98,00
29	1,00	1,00	1,25	1,25	97,75	97,75
33	1,25	1,25	0,25	0,25	98,50	98,50

продолжение таблицы 4.2

Номер состава	Наименование компонентов, входящих в состав фармацевтической композиции					
	Триазавирин		Морская соль		Вода для инъекций	
	%	г	%	г	%	мл (г)
34	1,25	1,25	0,50	0,50	98,25	98,25
35	1,25	1,25	0,75	0,75	98,00	98,00
36	1,25	1,25	1,00	1,00	97,75	97,75
41	1,50	1,50	0,25	0,25	98,25	98,25
42	1,50	1,50	0,50	0,50	98,00	98,00
43	1,50	1,50	0,75	0,75	97,75	97,75

В дальнейшем диапазон концентраций триазавирина был сокращен от 0,75% до 1,25% с целью снижения вероятности выпадения осадка при хранении. Таким образом, были выбраны 12 составов (№17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 27, 28, 33, 34, 35). Составы №22, 29 и 36 не учитывались, так как находились на границе раздела фаз.

При создании фармацевтической композиции для назального спрея, кроме учета взаимной растворимости компонентов, хотелось бы получить следующие дополнительные характеристики, а именно:

- оптимальный цвет (d_1);
- отсутствие запаха (d_2);
- однородность (гомогенность) состава (при приготовлении) (d_3);
- стабильность при хранении (т.е. отсутствие осадка) (при хранении) (d_4);
- оптимальная вязкость (d_5);
- однородность при распылении (d_6).

Следующим этапом была интегральная оценка качества экспериментальных составов с использованием функции обобщенной желательности Харрингтона по откликам отдельных признаков (в нашем случае это признаки d_1 - d_6). Оценка составов базировалась на методологии предложенной Н.Н. Желонкиным [67]. В соответствии с этой методологией каждый признак оценивался по шкале от 0 до 1, а затем рассчитывалась обобщенная желательность (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Отдельные признаки модельных смесей для расчета обобщенной желательности Харрингтона

Номер состава (модельной смеси)	Отдельные признаки составов (модельных смесей)						
	Цвет, d1	Запах, d2	Однородность состава, d3	Отсутствие осадка при стоянии, d4	Вязкость, d5	Однородность распыления, d6	Обобщенная желательность, $D = \sqrt[6]{d_1 \times d_2 \times d_3 \times d_4 \times d_5 \times d_6}$
1	2	3	4	5	6	7	8
17	0,7	1,0	0,7	0,6	0,8	0,7	0,75
18	0,7	1,0	0,7	0,6	0,8	0,7	0,75
19	0,7	1,0	0,7	0,6	0,8	0,7	0,75
20	0,9	1,0	0,9	0,9	0,9	0,9	0,91
21	0,9	1,0	0,8	0,9	0,9	0,9	0,89
25	0,6	1,0	0,7	0,6	0,8	0,7	0,73
26	0,6	1,0	0,7	0,6	0,8	0,7	0,73
27	0,8	1,0	0,8	0,8	0,8	0,8	0,83
28	0,9	1,0	0,9	1,0	0,8	1,0	0,93
33	0,7	1,0	0,7	0,6	0,8	0,7	0,75
34	0,7	1,0	0,6	0,7	0,7	0,8	0,75
35	0,8	1,0	0,8	0,8	0,8	0,8	0,83

На основании расчета обобщенной желательности Харрингтона был сделан выбор в пользу трех составов (№20, 21, 28), но в дальнейшем выбор был сделан в пользу состава 28, так данная фармацевтическая композиция в наибольшей степени отвечала требованиям взаимной фазовой растворимости и дополнительным характеристикам. Фармацевтическая композиция содержит следующие компоненты: триазавирин 1,00 г. морская соль 1,00 г. и воду для инъекций до 100 мл. (в пересчете на упаковку 20 мл.: триазавирин 0,20 г. морская соль 0,20 г. и воду для инъекций до 20 мл.). Можно будет предполагать, что действие данной фармацевтической композиции лечебно - профилактического действия будет связано со следующими факторами, а именно триазавирин, входящий в состав фармацевтической композиции будет специфически подавлять вирусы гриппа А и В, включая высокопатогенные подтипы, а также другие вирусы, ассоциированные с тяжёлым острым респираторным синдромом.

мом. По механизму противовирусного действия триазавирин можно отнести к ингибиторам РНК-содержащих нуклеиновых кислот вируса. Он обладает широким спектром противовирусной активности, повышает устойчивость организма к инфекциям. Морская вода (морская соль) обладает хорошим противовоспалительным, антибактериальным и регенерирующими эффектами, оказывает благоприятное действие на слизистую оболочку носа, нормализует естественную микрофлору слизистой, способствует нормализации отделения слизи. Таким образом, разработанная фармацевтическая композиция будет оказывать лечебно-профилактическое действие, которой будет достигаться присущими ей противовирусными, антибактериальными и противовоспалительными эффектами.

В связи с тем, что была выбрана оптимальная фармацевтическая композиция для назального спрея, следующим этапом была разработка лабораторной технологии получения назального спрея.

4.2 Разработка лабораторной технологии получения назального спрея

Проведенные исследования по подбору оптимальной композиции назального спрея позволили предложить следующий состав готовой лекарственной формы «Триазавирин спрей»: триазавирин 0,20 г. морская соль 0,20 г. вода для инъекций до 20 мл.

Отработка лабораторной технологии производства производилась на базе лаборатории готовых лекарственных форм ООО «Уральский центр биофармацевтических технологий» г. Новоуральск. Как было показано в разделе 4.1. повышение концентрации триазавирин в изотоническом растворе морской соли приводит к постепенному образованию осадка и одновременно затрудняет процесс растворения триазавирин в готовом растворе морской соли. С целью оптимизации процесса растворения проводили в обогреваемом реакторе вместимостью 3 литра при одновременном варьировании порядка добавления ингре-

[illegible]

Продолжение таблицы 4.4

9	Содержание триазавирина, мг/мл*	9,9	9,8	10	9,9								
Фильтр Ф-2, размер пор 1 мкм													
1 0	Фильтрация Давление в реак- торе, МПа Продолжитель- ность фильтрации, мин	0,02	0,02	0,02	0,02								
		10	11	10	10								
Сборник раствора промежуточный Сб-3													
	Визуальный кон- троль	Про- зрач- ный рас- твор жел- то- зеле- ного цвета без мех. вкл.	Про- зрач- ный рас- твор жел- то- зеле- ного цвета без мех. вкл.	Про- зрач- ный рас- твор жел- то- зеле- ного цвета без мех. вкл.	Про- зрач- ный рас- твор жел- то- зеле- ного цвета без мех. вкл.	Про- зрач- ный рас- твор жел- то- зеле- ного цвета без мех. вкл.	Про- зрач- ный рас- твор жел- то- зеле- ного цвета без мех. вкл.	Про- зрач- ный рас- твор жел- то- зеле- ного цвета без мех. вкл.	Про- зрач- ный рас- твор жел- то- зеле- ного цвета без мех. вкл.	Про- зрач- ный рас- твор жел- то- зеле- ного цвета без мех. вкл.	Про- зрач- ный рас- твор жел- то- зеле- ного цвета без мех. вкл.	Про- зрач- ный рас- твор жел- то- зеле- ного цвета без мех. вкл.	
Ультрафильтр Ф-4; Фасовочное устройство ГФ-5													
7	Ультрафильтра- ция и фасовка во флаконы вмести- мостью 20 мл.	0,2 мкм, 10 мин.	0,2 мкм, 10 мин.	0,2 мкм, 10 мин.	0,2 мкм, 10 мин.	0,2 мкм, 10 мин.	0,2 мкм, 10 мин.	0,2 мкм, 10 мин.	0,2 мкм, 10 мин.	0,2 мкм, 10 мин.	0,2 мкм, 10 мин.	0,2 мкм, 10 мин.	0,2 мкм, 10 мин.

*Спектрофотометрический анализ

Как следует из таблицы 4.4 оптимальным является процесс (технологический режим №3) по следующей схеме: 1-наполнение реактора водой для инъекций; 2- добавление и растворение соли морской при температуре 35-45°C; 3- добавление субстанции триазавирина и ее растворение при температуре 50-60°C; 4-охлаждение раствора до температуре 18-20°C; 5-выдерживание в течение 45 мин; 6-фильтрация; 7-ультрафильтрация во флаконы вместимостью 20 мл. Аппаратурно-технологическая схема получения назального спрея представлена на рисунке 4.3.

Полученные лабораторные образцы были исследованы на стабильность и содержание триазавирина. С этой целью образцы были заложены на хранение (естественные условия) на 30 месяцев. В процессе хранения контролировалось количественное содержание триазавирина в исследуемых образцах. Результаты приведены в таблице 4.5.

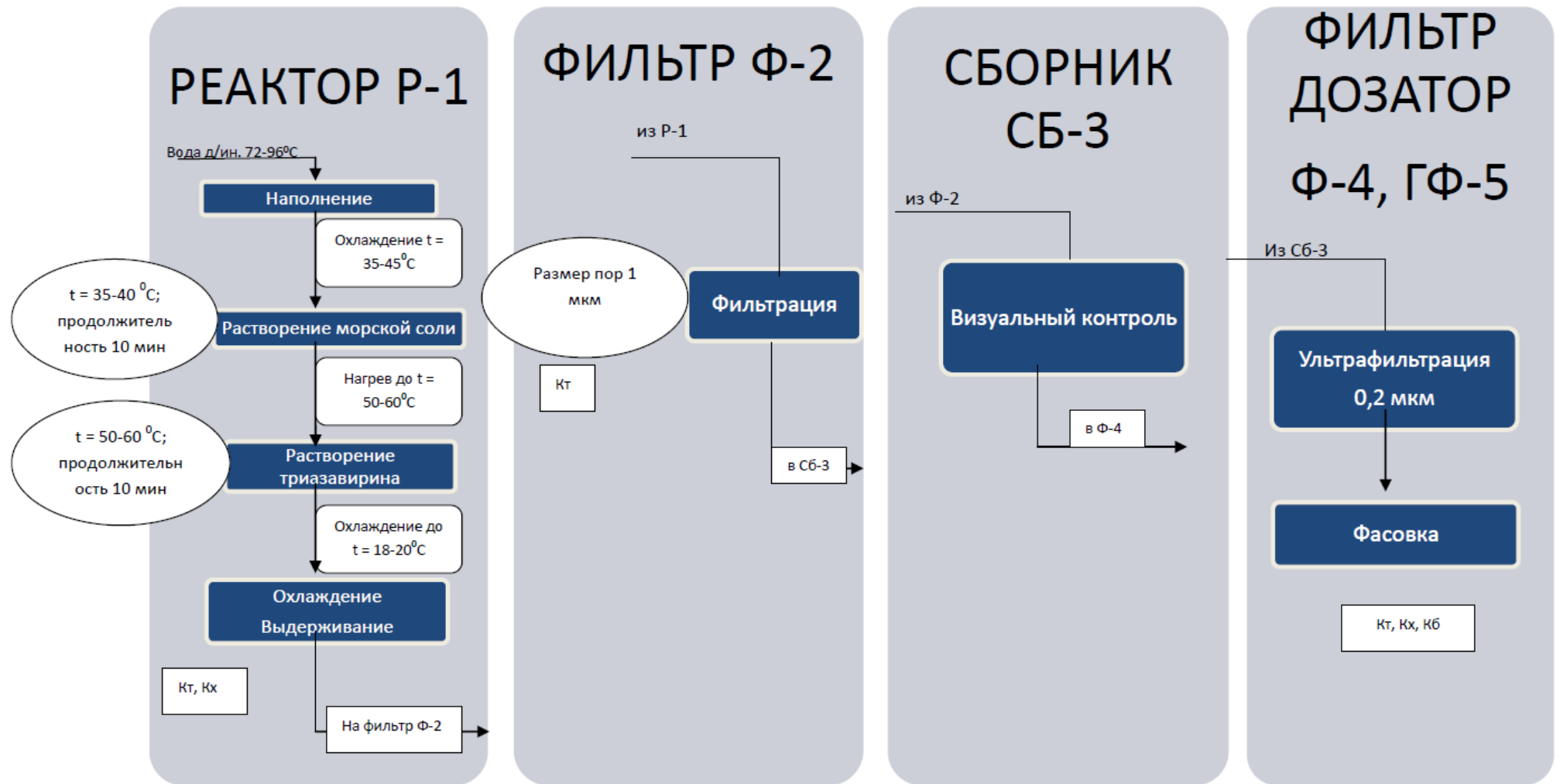


Рисунок 4.3 – Аппаратурно-технологическая схема получения назального спрея

Таблица 4.5 – Результаты определения стабильности и количественного содержания триазавирина в лабораторных образцах

Показатель Образец Срок хранения	Описание	Прозрачность Отсутствие мути, осадка	Кол-во триаза- вирина, мг/мл	Содер- жание иона Na, мг/мл	Осмо- ляль- ность, моль/кг воды	pH	Микробная чис- тота	Сохра- ние- мость
Срок хранения в естественных условиях 12 месяцев								
ЛР1	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	7,0	3,0	281	6,74	в пределах нормы	Да
ЛР2	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	7,5	2,9	284	6,76	в пределах нормы	Да
ЛР3	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	7,0	2,9	283	6,75	в пределах нормы	Да
ЛР4	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	9,0	3,2	327	7,12	в пределах нормы	Да
ЛР5	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	9,5	3,3	320	7,14	в пределах нормы	Да
ЛР6	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	9,0	3,3	325	7,13	в пределах нормы	Да
ЛР7	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	10,0	3,5	330	7,20	в пределах нормы	Да
ЛР8	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	10,1	3,6	329	7,23	в пределах нормы	Да
ЛР9	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	10,0	3,5	327	7,21	в пределах нормы	Да
ЛР10	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	8,7	2,9	301	7,11	в пределах нормы	Да
ЛР11	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	8,4	2,9	311	7,09	в пределах нормы	Да
ЛР12	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	8,8	3,0	321	7,10	в пределах нормы	Да
Срок хранения в естественных условиях 24 месяца								
ЛР1	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	7,0	3,0	280	6,73	в пределах нормы	Да
ЛР2	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	7,4	2,9	281	6,75	в пределах нормы	Да
ЛР3	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	7,0	2,9	275	6,70	в пределах нормы	Да
ЛР4	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	8,9	3,3	325	7,01	в пределах нормы	Да
ЛР5	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	8,8	3,3	321	7,14	в пределах нормы	Да
ЛР6	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	9,5	3,2	322	7,15	в пределах нормы	Да
ЛР7	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	9,9	3,5	328	7,23	в пределах нормы	Да
ЛР8	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	10,0	3,5	330	7,25	в пределах нормы	Да
ЛР9	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	10,0	3,4	327	7,23	в пределах нормы	Да
ЛР10	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	8,7	3,0	305	7,12	в пределах нормы	Да
ЛР11	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	8,3	2,9	307	7,01	в пределах нормы	Да
ЛР12	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	8,6	3,1	314	7,09	в пределах нормы	Да

Продолжение таблицы 4.5

Срок хранения в естественных условиях 30 месяцев								
ЛР1	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	6,5	2,5	265	6,71	в пределах нормы	Да
ЛР2	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	6,4	2,3	254	6,70	в пределах нормы	Да
ЛР3	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	6,6	2,3	257	6,69	в пределах нормы	Да
ЛР4	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	8,7	3,2	270	7,00	в пределах нормы	Да
ЛР5	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	8,8	3,1	290	7,12	в пределах нормы	Да
ЛР6	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	9,6	3,4	300	7,13	в пределах нормы	Да
ЛР7	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	9,8	3,4	310	7,20	в пределах нормы	Да
ЛР8	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	9,9	3,4	302	7,21	в пределах нормы	Да
ЛР9	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	9,9	3,3	320	7,19	в пределах нормы	Да
ЛР10	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	8,5	2,7	291	7,05	в пределах нормы	Да
ЛР11	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	8,2	2,5	285	6,95	в пределах нормы	Да
ЛР12	раствор желто-зеленого цвета	Прозрачный, осадка нет	8,3	2,6	280	7,01	в пределах нормы	Да

Примечания. 1. Образцы хранились в термостатированном шкафу в светозащитных флаконах (типа ОС)

Было установлено, что срок годности исследуемых образцов, подвергшихся хранению в естественных условиях, составил 30 месяцев. Количественное содержание триазавирина в исследуемых образцах в процессе хранения не изменялось.

На основании лабораторных исследований получения готовой лекарственной формы «Триазавирин спрей» можно укрупнено выделить следующие основные технологические процессы: 1. Подготовка вспомогательных материалов и лабораторного оборудования. 2. Приготовление раствора «Триазавирин спрей» и его фильтрация. 3. Стерилизующая фильтрация и розлив раствора в упаковку (флаконы с дозирующим устройством) (рисунок 4.4).



Рисунок 4.4 – Основные технологические процессы при производстве назального спрея

Современные требования к регистрации лекарственных средств предусматривают формирование досье на препарат только на основе полноценного анализа промышленных серий готовой лекарственной формы, в связи с чем дальнейшие исследования были посвящены масштабированию процесса производства с отработкой технологической схемы и валидацией технологического процесса.

4.3 Оценка возможности масштабирования техпроцесса для разработки опытно-промышленной технологии производства спрея назального

Отработка опытно-промышленной технологии производства проводилась на базе опытной исследовательской лаборатории ООО «Завод Медсинтез» в условиях чистых помещений класса С. Перед началом процесса оборудование и трубопроводы обрабатывались текучим стерильным паром при давлении 0,01-0,02 МПа. Процесс растворения ингредиентов проводили в стеклянном реакторе вместимостью 15 л, снабженным рубашкой, змеевиком и мешалкой. Подготовленный реактор заполнялся через мерник водой для инъекций, полученной в системе водоподготовки опытной лаборатории при температуре воды около 90°C. После охлаждения воды до 25-30°C добавляли соль морскую и перемешивали до полного растворения, при необходимости поднимая температуру на 10-15°C. После полного растворения соли морской вводили субстанцию триазавирина в расчетном количестве и перемешивали до полного растворения (визуальный контроль). Перемена порядка растворения ингредиентов оказалась нецелесообразна, т.к. морская соль растворяется в растворе триазавирина хуже и требует большего времени или повышения температуры. После полного растворения ингредиентов отбирают пробу на анализ, фильтруют в промежуточную герметичную стерильную тару, отбирают пробу на полный анализ. Фильтрация осуществляется через стерильный фильтр с размером пор 1 мкм.

Процесс фасовки во флаконы стерильные осуществляется на дозирующем полуавтомате, установленном в ламинаре с соблюдением условий класса чистоты В. Промежуточная тара соединяется стерильными шлангами с ультрафильтром и фасовочным полуавтоматом, в промежуточной таре создается небольшое избыточное давление до 0,01 МПа и раствор фасуется в стерильные флаконы, укупориваемые дозирующим устройством под ламинаром. Полученные упаковки передаются на дальнейшие исследования. Проведенные работы позволили предложить оптимальную технологическую схему производства (рисунок 4.5).

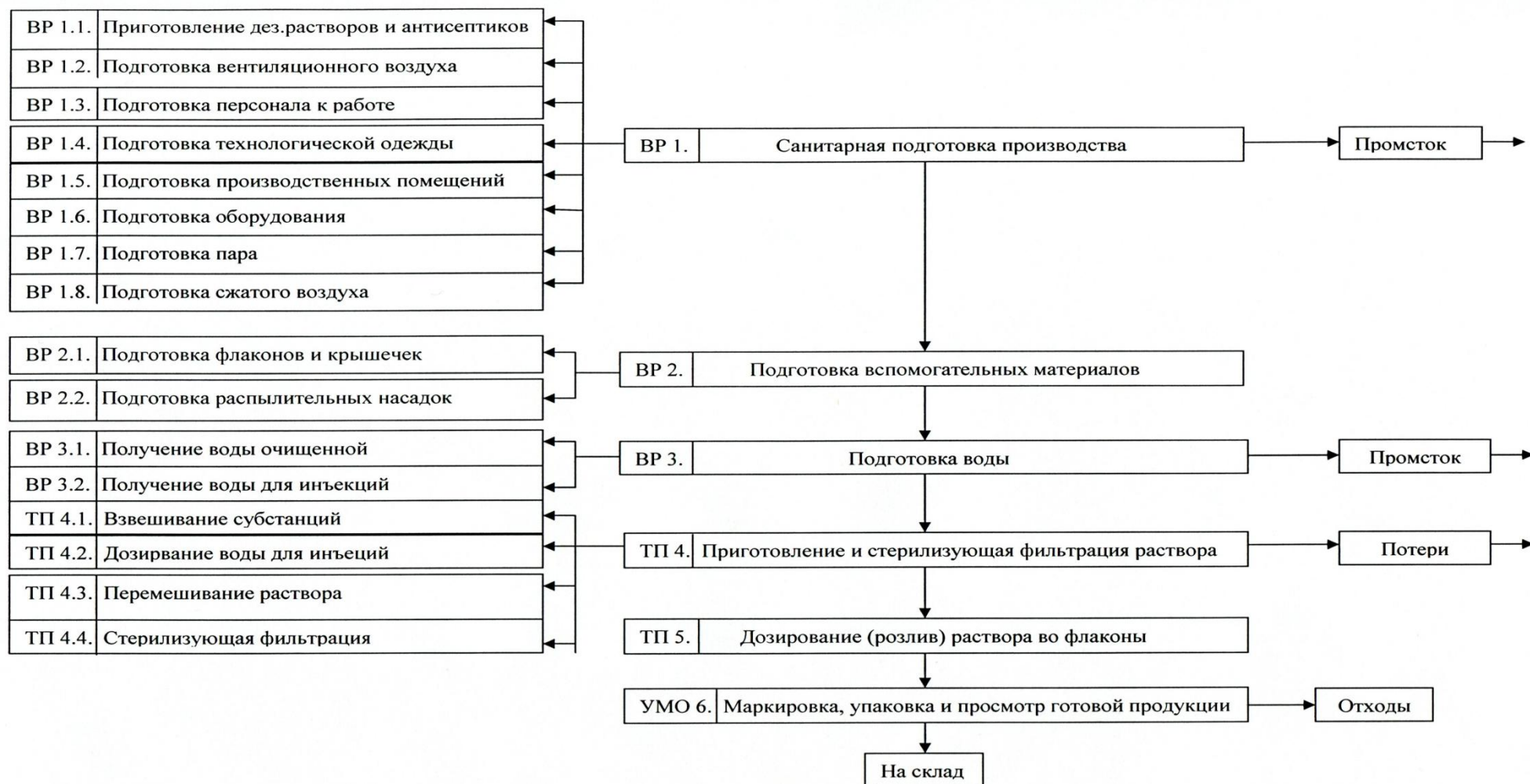


Рисунок 4.5 – Технологическая схема производства назального спрея «Триазавирин спрей»

4.4 Оценка рисков производства готовой лекарственной формы «Триазавирин спрей»

Анализ опасных факторов производства назального спрея от его разработки до внедрения на фармацевтический рынок последовательно можно оценить с помощью системы ХАССП (НАССР (Hazard analysis and critical control points)), которая представляет собой «перспективный подход к комплексному управлению качеством продукции» [31, 77]. По данным ГОСТ Р 51705.1-2001 ХАССП представляет собой «концепцию, предусматривающую систематическую идентификацию, оценку и управление опасными факторами» [21].

Эта система позволяет оценить все стадии производственного процесса с точки зрения возникновения риска, выявить зоны с недопустимым риском, определить соотношение выявленных опасных факторов, а также предложить предупреждающие мероприятия по предотвращению возникновения рисков [21].

По данным ГОСТ Р 51705.1-2001 риск представляет собой «сочетание вероятности реализации опасного фактора и степени тяжести его последствий» [21]. Риск можно определить как произведение вероятности опасности на серьезность ее последствий [78].

В качестве опасных факторов (рисков) при производстве назального спрея можно выделить 3 группы: 1) микробиологические риски (микробная контаминация), 2) химические риски (остатки моющих средств, машинного масла), 3) физические риски (попадание металлической стружки, частей пластмассы и других предметов) [77]. Возникновение этих опасностей может привести к возникновению экономического риска, который приведет к потере готовой продукции и денежных средств.

Риски могут возникнуть на любой стадии технологического процесса в той или иной степени, поэтому важным моментом является их оценка.

Выявлением опасных факторов, которые могут повлиять на качество назального спрея, на всем этапе технологического процесса занималась эксперт-

ная группа ХАССП ООО «Завод Медсинтез» совместно с автором исследования, которая преследовала следующие цели:

- 1) выявление всех потенциальных и опасных рисков, которые сопряжены с технологическим процессом (определение критических точек);
- 2) определение вероятности наступления риска (оценка с помощью балльной системы);
- 3) разработка предупредительных и корректирующих мероприятий.

Для того, чтобы выявить потенциальные и опасные риски, которые сопряжены с технологическим процессом необходимо знать технологическую схему производства назального спрея (рис.4.5). В технологической схеме производства назального спрея можно выделить общие стадии, которые присущи любому технологическому процессу, а именно: санитарная подготовка производства, включающая в себя приготовление дезинфицирующих растворов и антисептиков, подготовка вентиляционного воздуха, подготовка персонала к работе, подготовка технологической одежды, подготовка производственных помещений, подготовка оборудования, пара, сжатого воздуха; маркировка, упаковка и просмотр готовой продукции. Имеются и специфические стадии, присущие только производству назальных спреев: подготовка вспомогательных материалов, включающая в себя подготовку флаконов, крышечек и распылительных насадок; подготовку воды, включающую в себя получение воды очищенной и воды для инъекций; приготовление и стерилизующую фильтрацию раствора, включающую в себя взвешивание субстанций, дозирование воды для инъекций, перемешивание раствора и стерилизующую фильтрацию; дозирование (розлив) раствора во флаконы.

На основании технологической схемы производства назальной лекарственной формы «Триазавирин спрей» экспертами ХАССП была разработана производственная блок-схема (рис.4.6).

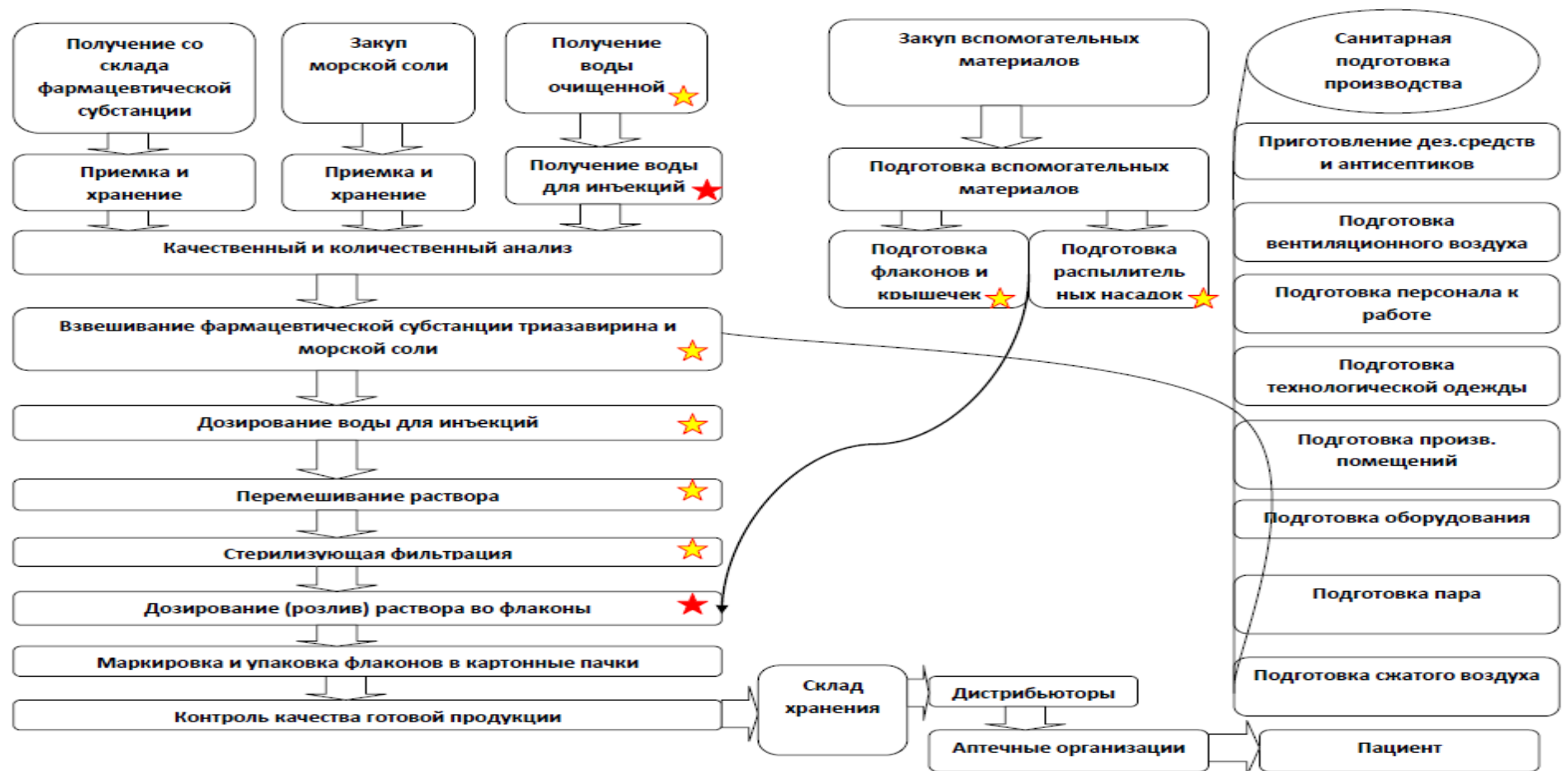


Рисунок 4.6 - Производственная блок-схема назальной лекарственной формы «Триазавирин спрей»

На производственной блок-схеме назальной лекарственной формы «Триазавирин спрей» экспертами ХАССП были выделены критические переходные и контрольные точки. Из блок-схемы видно, большой риск может наблюдаться на стадиях: получение воды для инъекций, дозирование (розлив) раствора во флаконы. Также риск может возникнуть на этапах: получение воды очищенной, взвешивание фармацевтической субстанции триазавирина и морской соли, дозирование воды для инъекций, перемешивание раствора, стерилизующая фильтрация, подготовка флаконов и крышечек, подготовка распылительных насадок. Степень риска оценивалась экспертами ХАССП совместно с автором с использованием бальной системы от 0 до 10, где 0 – риск отсутствует, 1-4 – возможен незначительный риск, 4-6 – средняя степень риска, 7-9 – высокая степень риска, 10 – очень высокая степень риска (рис.4.7).

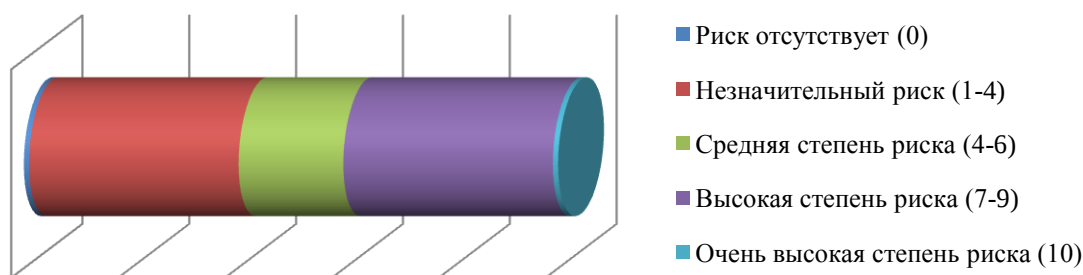


Рисунок 4.7 – Бальная шкала оценки степени риска

В таблице 4.6 приведены опасные факторы и предупреждающие действия при производстве назальной лекарственной формы «Триазавирин спрей»

Таблица 4.6 – Опасные факторы и предупреждающие действия при производстве назальной лекарственной формы «Триазавирин спрей»

Наименование операции	Фактор (категория) риска	Описание риска	Предупреждающие и корректирующие мероприятия	Степень риска
Получение воды очищенной	Микробиологический, химический	Возможность попадания микроорганизмов, недостаточная очистка оборудования	Промывание оборудования и емкостей для сбора.	8 ★
Получение воды для инъекций	Микробиологический, химический	Возможность попадания микроорганизмов, недостаточная очистка оборудования	Промывание оборудования и емкостей для сбора.	10 ★

Продолжение таблицы 4.6

Взвешивание фармацевтической субстанции триававина и морской соли	Микробиологический, физический, химический	Возможность попадания микроорганизмов, частиц других субстанций, недостаточная очистка оборудования, неточность весов	Очистка оборудования, проверка весов	9	★
Дозирование воды для инъекций	Микробиологический, химический	Недостаточная очистка трубопроводов от микроорганизмов и моющих средств	Очистка трубопроводов от микроорганизмов и моющих средств	7	★
Перемешивание раствора	Микробиологический	Возможность попадания микроорганизмов, неоднородность, осадок	Герметизация, дополнительное перемешивание	7	★
Стерилизующая фильтрация	Микробиологический, химический	Загрязнение фильтров микроорганизмами и веществами	Замена фильтрующих материалов	9	★
Подготовка флаконов и крышечек	Микробиологический, химический	Микробная контаминация, остатки моющих средств	Ополаскивание	9	★
Подготовка распылительных насадок	Микробиологический	Микробная контаминация, остатки моющих средств	Ополаскивание	8	★
Дозирование (розлив) раствора во флаконы	Микробиологический	Микробная контаминация		10	★

Таким образом, было выявлено две наиболее критичные стадии: «Получение воды для инъекций» и «Фасовка раствора во флаконы». Таким образом, для формирования досье на препарат для представления на госрегистрацию необходимо проведение валидационных мероприятий по двум наиболее критичным стадиям производства.

4.5 Валидация технологического процесса

Валидирование стадии. ВР 3. Подготовка воды для инъекций.

Ключевыми операциями в технологии получения воды для инъекций являются: *ВР 3.1. Подготовка воды очищенной.* Подготовка воды очищенной осуществляется методом обратного осмоса и является централизованной для цеха. *ВР 3.2. Подготовка воды для инъекций.* Вода для инъекций получается на

многоконтурном испарительном аппарате типа Finn-Aqua T-150 методом дистилляции из воды очищенной. Производитель дистиллятора валидирует аппарат в процессе его запуска и подтверждает этот факт протоколом валидации. После получения вода для инъекций хранится нержавеющей емкости вместимостью 1 м³ с шероховатостью внутренней поверхности 0,8 мкм с обеспечением постоянной циркуляции всей системы распределения с несколькими горячими точками разбора. *Основные риски заключаются в процессе хранения и циркуляции воды для инъекций в системе*, поэтому план валидации и валидационные действия проводились именно в этой части стадии получения воды для инъекций в точке отбора V1-2, находящейся на опытном участке приготовления растворов (для инъекций, спреев, для инфузий).

Таблица 4.7 - Проверяемые параметры и критерии приемлемости

№ п/п	Контрольные точки	Проверяемые параметры	Критерии приемлемости
1	КТ-ВРЗ-1 _т	Описание	Бесцветная прозрачная жидкость без запаха
2	КТ-ВРЗ-2 _х	рН	От 5,0 до 7,0
3	КТ-ВРЗ-3 _х	Сухой остаток	Не более 0,001 %
4	КТ-ВРЗ-4 _х	Восстанавливающие вещества	Должно сохраняться розовое окрашивание
5	КТ-ВРЗ-5 _х	Электропроводность	Не более 5 мкСм/см
6	КТ-ВРЗ-6 _х	Поглощение в УФ-области	Не более 0,2
7	КТ-ВРЗ-7 _х	Углерода диоксид	Не должно быть помутнения в течение 1 ч
8	КТ-ВРЗ-8 _х	Нитраты и нитриты	Не должно появляться голубого окрашивания
9	КТ-ВРЗ-9 _х	Аммоний	Не более 0,00002 %
10	КТ-ВРЗ-10 _х	Хлориды	Не должно быть опалесценции
11	КТ-ВРЗ-11 _х	Сульфаты	Не должно быть помутнения
12	КТ-ВРЗ-12 _х	Кальций и магний	Должна наблюдаться чисто голубая окраска раствора
13	КТ-ВРЗ-13 _х	Тяжелые металлы	Не более 0,00001 %
14	КТ-ВРЗ-14 _б	Микробиологическая чистота	Не более 100 микроорганизмов в 1 мл Отсутствие бактерий сем. <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
15	КТ-ВРЗ-15 _б	Бактериальные эндотоксины	Не более 0,25 ЕЭ/мл

Поскольку показатель бактериальные эндотоксины не нормируется для спрея назального этот показатель в точке отбора не валидировался. Результаты валидационных тестов приведены в таблицах 4.8 и 4.9.

Таблица 4.8 - Данные результатов химического анализа воды для инъекций

Проверяемый объект	Проверяемый параметр	Контролируемый период	Номер протокола анализа	Заключение	
				Проведено испытаний	Из них не соотв.ФС
1	2	3	4	5	6
Вода для инъекций Место отбора: Контур воды инъекционной. Точка отбора: V1-2	Описание	с 1 июля 2013 г по 30 июня 2014 г	2013 г	105	0
	pH		316; 322; 328; 334; 340; 346; 352; 358; 364; 370; 375; 382; 388; 394; 400; 406; 411; 418; 424; 431; 436; 443; 448; 455; 460; 467; 472; 479; 484; 491; 496; 503; 508; 515; 521; 527; 533; 539; 545; 551; 557; 563; 569; 575; 581; 587; 593; 600; 605; 611; 617; 623; 628	105	0
	Кислотность или щелочность		2014 г	105	0
	Сухой остаток			105	0
	Восстанавливающие вещества			105	0
	Электропроводность		5; 10; 16; 20; 27; 32; 38; 43; 49; 54; 60; 65; 71; 76; 82; 87; 93; 98; 104; 108; 114; 120; 126; 131; 137; 142; 148; 153; 159; 164; 170; 175; 181; 185; 191; 197; 203; 208; 214; 219; 225; 230; 236; 241; 247; 252; 258; 263; 269; 274; 280; 285	105	0
	Поглощение в УФ-области			105	0
	Углерода диоксид			105	0
	Нитраты и нитриты			105	0
	Аммоний			105	0
	Хлориды			105	0
	Сульфаты			105	0
	Кальций и магний			105	0
	Тяжелые металлы			105	0

Таблица 4.9 - Данные результатов испытаний воды для инъекций из контура воды для инъекций на микробиологическую чистоту

Проверяемый объект	Проверяемый параметр	Месяц года	№ протокола испытаний	Количество выполненных испытаний	Результаты	Заключение	Выполнил
Вода для инъекций Место отбора: контур воды для инъекций Точка отбора: V 1-2	Микробиологическая чистота	июль, август, сентябрь 2013 г	316; 322; 328; 334; 340; 346; 352; 358; 364; 370; 375; 382; 388; 394; 400; 406; 411; 418; 424; 431; 436; 443; 448; 455; 460; 467; 472	27	КОЕ – менее 10/мл с. Enterobacteriaceae, S.aureus, Ps. aeruginosa – не обнаружены	В пределах нормы	Отбор проб: лаборант - микробиолог
		октябрь, ноябрь, декабрь 2013 г	479; 484; 491; 496; 503; 508; 515; 521; 527; 533; 539; 545; 551; 557; 563; 569; 575; 581; 587; 593; 600; 605; 611; 617; 623; 628	26	КОЕ – менее 10/мл с. Enterobacteriaceae, S.aureus, Ps. aeruginosa – не обнаружены	В пределах нормы	Просмотр посевов: Микробиолог
		январь, февраль, март 2014 г	5; 10; 16; 20; 27; 32; 38; 43; 49; 54; 60; 65; 71; 76; 82; 87; 93; 98; 104; 108; 114; 120; 126; 131; 137; 142	26	КОЕ – менее 10/мл с. Enterobacteriaceae, S.aureus, Ps. aeruginosa – не обнаружены	В пределах нормы	Контролирующее лицо: Зав. КМЛ ОКК
		апрель, май, июнь 2014 г	148; 153; 159; 164; 170; 175; 181; 185; 191; 197; 203; 208; 214; 219; 225; 230; 236; 241; 247; 252; 258; 263; 269; 274; 280; 285	26	КОЕ – менее 10/мл с. Enterobacteriaceae, S.aureus, Ps. aeruginosa – не обнаружены	В пределах нормы	
Итого:				105			

Критерий приемлемости: КОЕ не более 100, при отсутствии с. Enterobacteriaceae, S.aureus, Ps. aeruginosa (ФС 42-2620-97 «Вода для инъекций») Данные получены совместно с ООО «Завод Медсинтез» при валидации опытного участка производства.

Полученные данные позволяют гарантировать получение воды для инъекций необходимого качества для получения разрабатываемой готовой лекарственной формы спрей триазавирина на основе раствора морской соли.

Превалидация (Разработка валидационного плана) стадии ТП 5. Дозирование (розлив) раствора во флаконы.

ТП 4. Приготовление и стерилизующая фильтрация раствора. В данной стадии можно выделить следующие операции:

ТП 4.1. Взвешивание и растворение фармацевтической субстанции триазавирина морской соли. На весах взвешивают 0,100 кг. морской соли (КтТП4.1.) и 0,100 кг. субстанции триазавирина (КтТП4.2.), последовательно добавляют в реактор в котором содержится 5,18 литров воды для инъекций.

ТП 4.2. Дозирование воды для инъекций. В реактор дозируют 5,18 литров воды для инъекций (КтТП4.3.).

ТП 4.3. Перемешивание раствора. Отбор воды для инъекций осуществляется из горячей точки отбора V1-2 при температуре 72-95°C (КтТП4.4.), дозирование осуществляется через мерник с учетом температуры воды в количестве 5,18 л (КтТП4.3). Затем охлаждают до температуры 35 ±5°C (КтТП4.5.) и добавляют расчетное количество соли морской. Процесс растворения контролируется визуально (КтТП4.6), затем вносят необходимое количество триазавирина и перемешивают до полного растворения (КтТП4.7), при необходимости подачи в рубашку или змеевик горячей воды поднимают температуру до 45°C (КтТП4.8). Продолжительность процесса не превышает 1-1.5 часа (КтТП4.9.). Раствор охлаждают до комнатной температуры 18-25°C (КтТП4.10) и отбирают пробу на анализ (КтТП4.11). При получении положительного анализа на содержание ингредиентов в растворе его передают через фильтр с размером пор 1 мкм в промежуточную емкость (КтТП4.12).

После фильтрации полученный раствор помещают в промежуточную герметичную емкость, емкость перемещается на стадию розлива во флаконы,

осуществляемую под ламинаром (Класс В) полуавтоматом для розлива во флаконы. Раствор на полуавтоматический дозатор подают через стерилизующий ультрафильтр из промежуточной емкости путем создания стерильным сжатым воздухом избыточного давления 0,01-0,02 МПа. Эта стадия процесса производства признана наиболее критичной и подлежащей обязательной валидации.

Перед началом работы помещение и оборудование участка розлива подготовлено согласно требованиям GMP к помещениям с зонами В. Персонал подготовлен к работе в данном помещении.

Розлив раствора Триазавирина производят при температуре 18-25°C (КтТП5.1) в стерильные полиэтиленовые флаконы вместимостью 20 мл по 20 мл во флакон. Раствор подают из передвижного сборника, в котором контролируется качество раствора (КтТП5.2.-содержание ингредиентов; КтТП5.3.-рН раствора; КтТП5.4-наличие посторонних примесей и осадка) через фильтр стерилизующей фильтрации с размером пор 0,2 мкм на дозирующий блок полуавтомата фасовки(КтТП5.5-целостность фильтра). После фильтра отбирается проба на анализ мхпримесей (КтТП5.6.) и стерильность (КтТП5.7.) Дозировку производят поршневым дозатором. Регулировка дозы происходит за счёт установки электронного регулятора. Затем проводят укупорку флаконов насадками-распылителями.

Во время дозирования на промежуточном сборнике открыта подача сжатого воздуха через с установленный на линии подачи капсульный фильтр с размером пор 0,2 мкм.

В процессе розлива периодически, через 30 мин (КТ ТП.5-8), проверяют номинальный объем раствора во флаконах объёмным методом (с помощью калиброванного цилиндра вместимостью 25 мл). Номинальный объем должен быть от 19,0 до 21,0 мл (КТ ТП.5-9).

После розлива дозирующий блок промывают водой для инъекций, затем заполняют этиловым спиртом с объёмной долей 76 % и оставляют его до следующей операции розлива.

Во время розлива дозировщик систематически, не реже, чем через 2 ч работы, обрабатывает руки в перчатках анатомических этиловым спиртом с объёмной долей 76 % или готовым дезраствором для рук.

Укупоренные флаконы с раствором собирают в кассеты и передают на стадию маркировки и упаковки.

Для формирования валидационного плана и его реализации было необходимо определить перечень важнейших контрольных точек производства стадии розлива во флаконы. В таблице 4.10 сведены все необходимые точки контроля процесса.

Таблица 4.10 - Перечень важнейших контрольных точек производства стадии ТП 5 Дозирование (розлив) раствора во флаконы

Операция производства. Оборудование	Контрольная точка	Контролируемый параметр	Регламентируемый норматив	Методы и средства контроля	Частота контролируемого параметра
ТП.5. Дозирование (розлив) раствора во флаконы. Промежуточный сборник раствора	КтТП5.1.	Температура раствора, °С	18-25	Термометр	Периодически
	КтТП5.2.	Содержание ингредиентов, мг/мл Триазавирин Ионы натрия		Триазавирин УФ-спектрофотометрия Na- ААС	Каждую серию
	КтТП5.3.	pH раствора		ГФ Х11, ОФС	Каждую серию
	КтТП5.4	Наличие мехпримесей	отсутствие	ГФ Х11, ОФС	Каждую серию
	КтТП5.5	Целостность фильтра	Отсутствие дефектов	Дифф. манометр	Постоянно
	КтТП5.6	Наличие мехпримесей	отсутствие	ГФ Х11, ОФС	Периодически
	КтТП5.7.	Стерильность	стерильно	ГФ Х11, ОФС	Периодически
ТП.5. Дозирование (розлив) раствора во флаконы. Фасовочный полуавтомат	КтТП5.8	Объем дозы	19,0-21,0	Мерный цилиндр	Периодически
	КтТП5.9	Объем дозы во флаконе	19,0-21,0	Мерный цилиндр	Периодически
	КтТП5.10	Содержание ингредиентов, мг/мл Триазавирин Ионы натрия		Триазавирин УФ-спектрофотометрия Na- ААС	Каждую серию
	КтТП5.11	pH раствора		ГФ Х11, ОФС	Каждую серию
	КтТП5.12	Наличие мехпримесей	отсутствие	ГФ Х11, ОФС	Каждую серию
	КтТП5.13	Осмоляльность			
	КтТП5.14	Стерильность			

При разработке валидационного плана операции ультрафильтрации необходимым этапом является выбор проверяемых параметров и критериев приемлемости. Контроль процесса стерилизующей фильтрации проводился на питательной среде мясопептонный бульон ГРМ.

Выбор контролируемых параметров и требования к ним при валидации процесса стерилизующей фильтрации (таблица 4.11) устанавливались по ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» и ГОСТ Р ИСО 13408-1-2000 «Асептическое производство медицинской продукции» и представлены в таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Контролируемые параметры и требования к ним при валидации процесса стерилизующей фильтрации

№ п/п	Контролируемый параметр	Критерии приемлемости
1.	Стерильность питательной среды, прошедшей стерилизующую фильтрацию	Питательная среда должна быть стерильной (отсутствие роста микроорганизмов)
2.	Сохранение ростовых свойств питательной среды, прошедшей стерилизующую фильтрацию	Видимый рост тест – микроорганизмов, с концентрацией 10 КОЕ /мл во всех засеянных пробирках

Аналогично проводили превалидацию асептической фасовки во флаконы, с тем лишь отличием, что проверка стерильности и ростовых свойств питательной среды проводилась из фасованных упаковок.

В работе использовали фильтры Millipore: для стерилизующей фильтрации 0,22 мкм, тип CVGL72TP3; предфильтр для стерилизующей фильтрации 0,45 мкм, тип CVHL72TP3. Все фильтры прошли тесты на целостность как после стерилизации, так и после стерилизующей фильтрации.

Проведение очистки и стерилизации оборудования производили по режимам определенным СОП. Питательная среда в количестве 1 л, приготовленная в ОКК, загружалась в промежуточную емкость. Затем проводили стерилизующую фильтрацию питательной среды с отбором проб в колбу под давлением 0,05 МПа и проводили анализ на стерильность и ростовые свойства фильт-

рата, часть питательной среды передавали на фасовку во флаконы и проводили аналогичные анализы. Для контроля пробы отбирались и из исходной емкости.

Результаты контроля питательной среды, прошедшей стерилизующую фильтрацию и фасовку во флаконы отражены в таблице 4.12.

Таблица 4.12 - Контроль стерильности питательной среды прошедшей стерилизующую фильтрацию

№ цикла розлива	Дата проведения контроля	Наименование питательной среды, № серии, статус	Результат: Дата
I цикл фильтрации	09.14	Мясопептонный бульон ГРМ, серия 99, после стерилизующей фильтрации и фасовки во флаконы	Стерильно
I цикл фасовки			
II цикл фильтрации	10.14.	Мясопептонный бульон ГРМ, серия 103, после стерилизующей фильтрации	Стерильно
II цикл фасовки			
III цикл фильтрации	11.14.	Мясопептонный бульон ГМФ, серия 040048, после стерилизующей фильтрации	Стерильно
III цикл фасовки			

Контроль питательной среды на ростовые свойства проводился согласно ВФС 42-3455- 99 «Определение ростовых свойств питательных сред, используемых для испытания на стерильность и микробиологическую чистоту» и СОП 03-01-47 М «Определение ростовых свойств питательных сред, применяемых для испытания на стерильность и микробиологическую чистоту».

В качестве тест культур для проверки ростовых свойств питательных сред использовались штаммы микроорганизмов:

- S aureus ATCC 6538-P, в разведении 10 микробных тел в 1 мл;
- E coli NCDC 25922, в разведении 10 микробных тел в 1 мл;
- Ps aeruginosa ГИСК 453, в разведении 10 микробных тел в 1 мл;
- B cereus ГКПМ 8035, в разведении 10 микробных тел в 1 мл.

Результаты, полученные при проведении превалидации процесса стерилизующей фильтрации и фасовки с использованием питательных сред, позволяют сделать следующие выводы:

1. Подготовка установки стерилизующей фильтрации фирмы Millipore с использованием фильтров 0,22 мкм, тип CVGL72TP3 и фасовки на фасовочном полуавтомате выполняется надлежащим образом, согласно требованиям стерильного производства, не предусматривающего финишную стерилизацию и обеспечивает получение стерильных растворов.

2. Процесс стерилизующей фильтрации на опытном участке производства стерильных препаратов является эффективным, стабильно повторяемым, обеспечивает требуемый уровень качества «имитатора» лекарственного средства (питательной среды) по показателю «стерильность», не изменяет свойств фильтруемого продукта (ростовые свойства питательной среды сохранены) и удовлетворяет всем установленным критериям приемлемости.

Полученные результаты анализа качества продукта по заложенным параметрам сведены в таблице 4.13 (контроль качества фасованного продукта) по пяти опытно-промышленным сериям спрея.

Результаты посерийного контроля опытно-промышленных серий сведены в таблице 4.13.

Полученные результаты показали высокую стабильность предлагаемого процесса, а выбранные технологические параметры работы оборудования позволяют получать стабильные результаты, отвечающие требованиям получения качественного продукта. Проведенная предварительная валидация процесса является обязательным элементом формирования досье на препарат для регистрации спрея в МЗ РФ. Полученные опытно-промышленные серии спрея (5 опытно-промышленных серий) позволили в дальнейшем перейти к отработке методов стандартизации готовой лекарственной формы и оценки ее сохранности на период срока годности. В результате проведенных исследований был разработан опытно-промышленный регламент производства препарата.

Таблица 4.13 – Результаты посерийного контроля опытно-промышленных серий

Показатель Образец Серия	Описание	Подлинность		Прозрачность	Цветность	Сухой остаток, % (метод высушивания)	Осмоляльность, моль/кг воды (криоскопический метод)	pH	Количественное содержание				Микробная чистота	
		Триазавирина*	Морской соли**						Триазавирин** *, мг/мл	Морской соли, мг/мл ****				
										Na	Mg	Ca		K
ОП-1	прозрачный раствор желто-зеленого цвета	+	+	прозрачный	не превышает окраску эталона Y ₂ или GY ₂	2,12	327	7,12	9,5	3,4	0,37	0,05	0,11	в пределах нормы
ОП-2	прозрачный раствор желто-зеленого цвета	+	+	прозрачный	не превышает окраску эталона Y ₂ или GY ₂	2,05	320	7,14	9,7	3,5	0,37	0,04	0,11	в пределах нормы
ОП-3	прозрачный раствор желто-зеленого цвета	+	+	прозрачный	не превышает окраску эталона Y ₂ или GY ₂	2,11	325	7,13	9,9	3,1	0,36	0,05	0,12	в пределах нормы
ОП-4	прозрачный раствор желто-зеленого цвета	+	+	прозрачный	не превышает окраску эталона Y ₂ или GY ₂	2,06	330	7,20	9,9	3,8	0,37	0,05	0,11	в пределах нормы
ОП-5	прозрачный раствор желто-зеленого цвета	+	+	прозрачный	не превышает окраску эталона Y ₂ или GY ₂	2,14	329	7,23	10,1	3,4	0,37	0,04	0,12	в пределах нормы

*УФ-спектр, ВЭЖХ **Реакции на натрий, калий, кальций, магний, хлориды, сульфаты ***Спектрофотометрический метод ****Метод ААС

4.6 Разработка методик определения подлинности компонентов назального спрея

Описание. Содержимое упаковки представляет собой прозрачный раствор желтого или желто-зеленого цвета. Упаковка для спрея представляет собой полимерный флакон с насадкой-распылителем.

pH. Водородный показатель определяли в соответствии с требованиями ГФ XII, часть 1, стр.85 (ОФС 42-0049-07) [38] с использованием потенциометрического метода. Анализ проводился для 5 опытно-промышленных серий спрея. Определение pH проводилось 5 раз для каждой серии. Полученные результаты показали, что значение pH находится в диапазоне от 7,00 до 7,50. Полученные значения pH были включены в проект нормативной документации.

Прозрачность. Определения прозрачности исследуемого раствора проводилось в соответствии с требованиями ГФ XII ОФС 42-0051-07 Прозрачность и степень мутности жидкостей (с.98) [38]. Исследуемый раствор был прозрачным, так как он не отличался от растворителя (воды очищенной), используемого при приготовлении данного раствора.

Цветность. Определение цветности (окраски жидкости) исследуемого раствора проводилось в соответствии с требованиями ГФ XII ОФС 42-0050-07 Степень окраски жидкостей (с.93) [38]. Цветность (окраску жидкости) исследуемого раствора определялось визуальным методом путем сравнения с соответствующими эталонами. Испытание проводилось по методу 1, в соответствии с которым для проведения анализа были взяты одинаковые пробирки из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внутренним диаметром 12 мм, использовались равные объемы (по 2 мл) исследуемого раствора и эталона сравнения Y_2 или GY_2 . Сравнение окраски проводилось в дневном отраженном свете, горизонтально (перпендикулярно оси пробирок) на матово-белом фоне. Окраска исследуемого раствора не превышала окраску эталона Y_2 или GY_2 . Подбор эталона основывался на визуальном сравнении исследуемого раствора со шкалами желтых (Y) и зелено-желтых оттенков (GY). В результате сравне-

ния со шкалами оттенков было установлено, что наиболее подходящими являются эталоны Y_2 или GY_2 , окраска исследуемого раствора не превышает их. Результаты определения прозрачности и цветности представлены в таблице 4.14.

Таблица 4.14 – Результаты определения прозрачности и цветности фармацевтической композиции для назального спрея

Номер	Прозрачность раствора	Цветность раствора
1	прозрачный	окраска не превышала окраску эталона Y_2 или GY_2
2	прозрачный	окраска не превышала окраску эталона Y_2 или GY_2
3	прозрачный	окраска не превышала окраску эталона Y_2 или GY_2
4	прозрачный	окраска не превышала окраску эталона Y_2 или GY_2

Таким образом, было установлено, что исследуемые растворы были прозрачными и их окраска не превышала окраску эталона Y_2 или GY_2 . Полученные значения показателей были включены в проект нормативной документации.

Спектральные характеристики фармацевтической композиции

В целях всестороннего изучения свойств фармацевтической композиции для назального спрея были получены и проанализированы УФ спектры основного действующего вещества (триазавирин).

Ультрафиолетовый спектр снятый в диапазоне измерения от 190 до 450 нм. на спектрофотометре СФ-2000 имеет максимумы поглощения при 256 ± 2 нм, 358 ± 2 нм. и минимумы поглощения при 233 ± 2 нм, 298 ± 2 нм (рисунок 4.8).

А

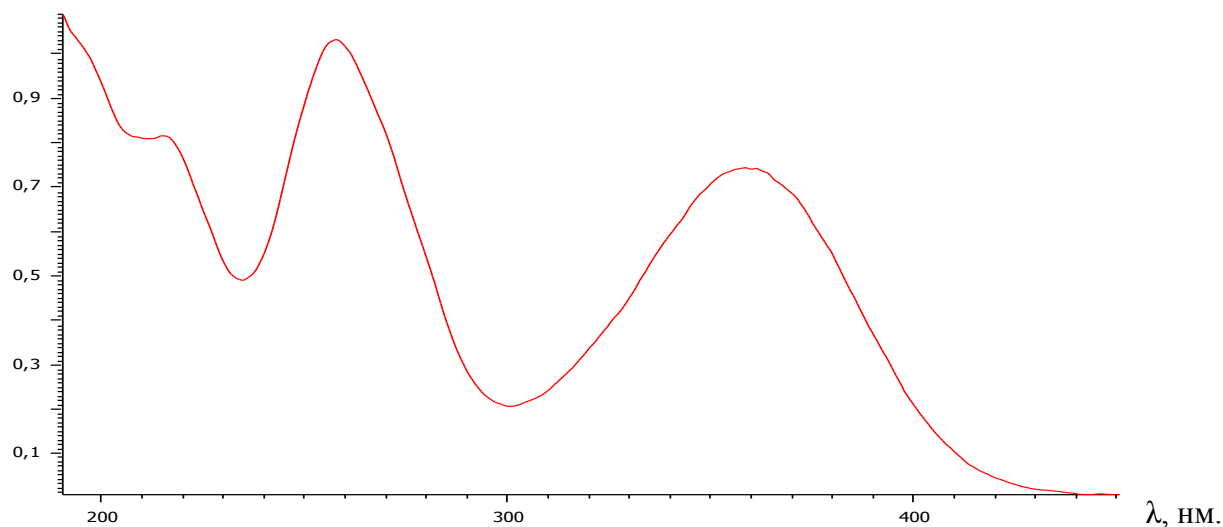


Рисунок 4.8 – УФ-спектр исследуемого раствора

Из спектра исследуемого раствора видно, что максимумы поглощения лежат в ультрафиолетовой области спектра (180-380 нм.).

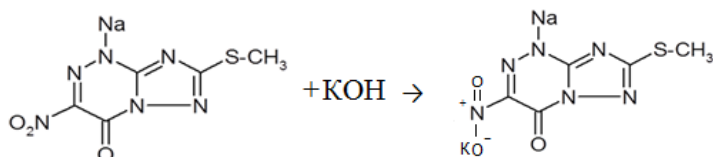
Исходя из полученного спектра, можно определить величину удельного показателя поглощения (Е). С целью определения величины удельного показателя поглощения триазавирина были сняты спектры стандартного образца триазавирина в водном растворе в концентрации 0,004% в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм. Значение удельного показателя поглощения составило 404,55 при длине волны в максимуме поглощения 358 нм.

Химические свойства компонентов входящих в фармацевтическую композицию для назального спрея и их реакции подлинности

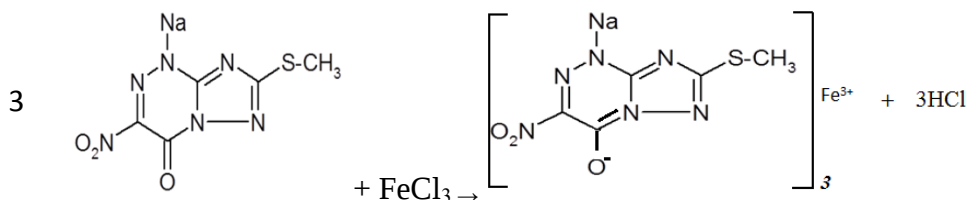
Для идентификации компонентов фармацевтической композиции для назального спрея были использованы реакции подлинности, обусловленные его функциональными группами, содержащимися в триазавирине: первичная ароматическая аминогруппа (после восстановления нитрогруппы), нитрогруппа, а также реакции на морскую соль, т.е. на катионы (натрия, кальция, магния) и анионы (хлориды, сульфаты).

Триазавирин

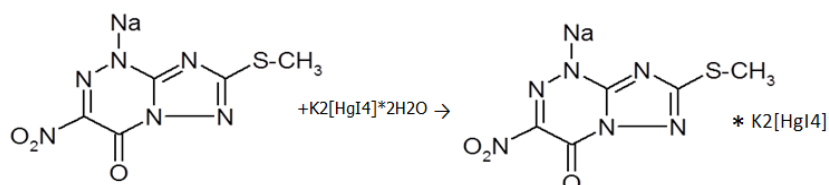
1) К 1 мл исследуемого раствора добавили 1 мл 10% раствора KOH, произошло изменение окраски раствора (реакция образования аци-соли). Наблюдалось образование оранжево-красного окрашивания.



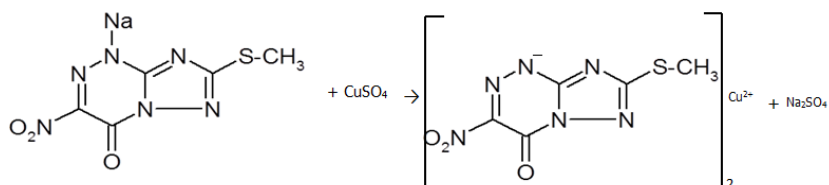
2) К 1 мл исследуемого раствора добавили 1 мл 3% раствора FeCl₃. Окраска раствора с ярко-желтой изменилась на буро-зеленую.



3) К 1 мл исследуемого раствора добавили 2-3- капли реактива Несслера, окраска раствора стала ярко-оранжевой.



4) К 1 мл исследуемого раствора добавили 1 мл 10% раствора меди сульфата, окраска раствора приобрела светло-зеленный цвет.



В таблице 4.15 представлены реагенты, эффект реакции и предел обнаружения триазавирин в составе фармацевтической композиции.

Таблица 4.15 – Реагенты, эффект реакции и предел обнаружения триазавирина в составе фармацевтической композиции для назального спрея

Определяемый компонент фармацевтической композиции	Реагенты	Эффект реакции	Предел обнаружения
Триазавирин	Раствор КОН	Оранжево-красное окрашивание	10 мг в 1 мл
	Раствор FeCl ₃	Буро-зеленое окрашивание	10 мг в 1 мл
	Реактив Нesslerа	Ярко-оранжевое окрашивание	10 мг в 1 мл
	Раствор CuSO ₄	Светло-зеленое окрашивание	10 мг в 1 мл

Кроме того, для доказательства подлинности триазавирина в составе исследуемого раствора была получена хроматограмма полученная с использованием метода ВЭЖХ (рис.4.9).

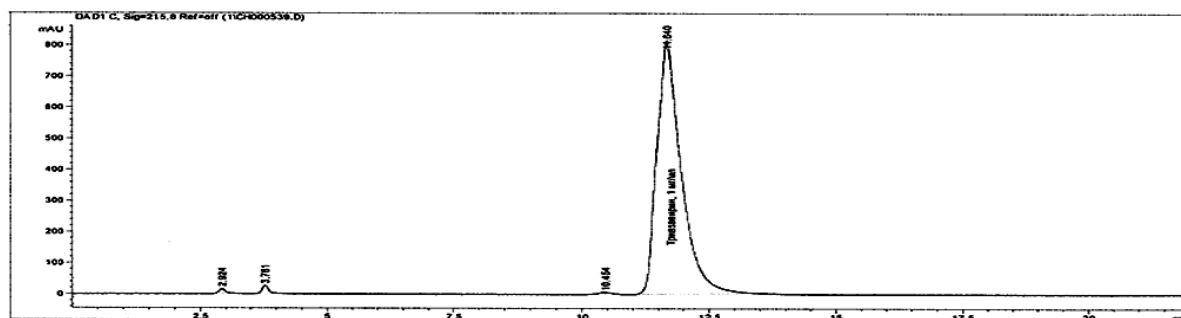


Рисунок 4.9 - Хроматограмма исследуемого раствора

Время удержания основного пика на хроматограмме исследуемого раствора должно соответствовало времени удержания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца субстанции триазавирин и составило 11,640 мин.

Морская соль. При исследовании данной фармацевтической композиции в ней были подтверждены катионы натрия, калия, кальция и магния, а также анионы хлорида и сульфата. Подтверждение ионов базировалось на методиках, приведенных в ГФ XI и ГФ XII.

16 мл препарата, упаренные до 2 мл, дают характерную реакцию А на натрий – образование желтого кристаллического осадка (ГФ XI, вып. 1, с. 162), и характерную реакцию на магний – образование белого кристаллического осадка, растворимого в разведенных минеральных кислотах и уксусной кислоте (ГФ XI, вып. 1, с. 162).

60 мл препарата, упаренные до 3 мл, дают характерную реакцию А на кальций – образование белого осадка, нерастворимого в разведенной уксусной кислоте и растворе аммиака, растворимого в разведенных минеральных кислотах, характерную реакцию Б на кальций – окрашивание пламени в кирпично-красный цвет (ГФ XI, вып. 1, с. 161), характерную реакцию А на калий – образование белого кристаллического осадка, растворимого в разведенных минеральных кислотах и растворах едких щелочей (ГФ XI, вып. 1, с. 161).

Препарат дает характерную реакцию на хлориды – образование белого творожистого осадка, нерастворимого в азотной кислоте разведенной и растворимого в растворе аммиака (ГФ XI, вып. 1, с. 165).

Препарат дает характерную реакцию на сульфаты – образование белого осадка, нерастворимого в разведенных минеральных кислотах (ГФ XI, вып. 1, с. 164).

В таблице 4.16 представлены реагенты, эффекты реакции и предел обнаружения компонентов (ионов) морской соли в составе фармацевтической композиции для назального спрея.

Таблица 4.16 – Реагенты, эффект реакции и предел обнаружения компонентов (ионов) морской соли в составе фармацевтической композиции для назального спрея

Определяемый ион	Нормативный документ	Реагенты	Эффект реакции	Предел обнаружения
Натрий	ГФ XI, вып. 1, с. 159; ГФ XII, вып. 2, ОФС 42-0085-08	Раствор цинк-уранил ацетата	Желтый осадок	7–10 мг натрия-иона в 2 мл

Продолжение таблицы 4.16

Определяемый ион	Нормативный документ	Реагенты	Эффект реакции	Предел обнаружения
Кальций	ГФ XI, вып. 1, с. 159; ГФ XII, вып. 2, ОФС 42-0085-08	Раствор аммония оксалата	Белый осадок Окрашивание пламени в кирпично-красный цвет	2–20 мг кальций-иона в 1 мл
Калий	ГФ XI, вып. 1, с. 159	Раствор винной кислоты + раствор ацетата натрия + спирт этиловый 95%	Белый кристаллический осадок	10-20 мг иона калия в 2 мл.
Магний	ГФ XI, вып. 1, с. 159; ГФ XII, вып. 2, ОФС 42-0085-08	Раствор аммония хлорида + раствор аммиака + раствор натрия фосфата	Белый кристаллический осадок	2–5 мг магний-иона в 1 мл
Хлориды	ГФ XI, вып. 1, с. 166; ГФ XII, вып. 2, ОФС 42-0085-08	Азотная кислота разведенная + раствор серебра нитрата	Белый творожистый осадок	2–10 мг хлорид-иона в 2 мл
Сульфаты	ГФ XI, вып. 1, с. 167; ГФ XII, вып. 2, ОФС 42-0085-08	Раствор бария хлорида	Белый осадок	5–50 мг сульфат-иона в 2 мл

Таким образом, для анализа данной фармацевтической композиции для назального спрея были разработаны методики подтверждающие подлинность входящих в состав компонентов.

4.7 Разработка и валидация методик количественного определения компонентов назального спрея

Одним из важнейших этапов фармацевтического анализа лекарственных средств является количественное определение. В настоящее время все чаще для количественного определения компонентов в лекарственной форме применяют физико-химические методы. Среди данных методов наиболее часто применяется ВЭЖХ и спектрофотометрический метод. ВЭЖХ – это наиболее точный метод анализа, но достаточно трудоемкий в исполнении и имеющий высокую стоимость проведения анализа. Поэтому более целесообразным для анализа яв-

ляется спектрофотометрический метод. Данный метод является более простым, требует меньше затрат времени, хотя обладает достаточной специфичностью, чувствительностью и информативностью. Находит широкое применение в фармацевтическом анализе, как для идентификации и определения примесей, так и для количественного определения лекарственных средств [30, 63].

Спектрофотометрический метод может применяться для анализа триаза-вирина в фармацевтической композиции, так данное вещество имеет группы, которые способны поглощать в УФ-области спектра, поэтому для количественного определения триазавирина предложено 2 разновидности спектрофотометрического метода: прямая спектрофотометрия, спектрофотометрия с использованием СО (стандартного образца) триазавирина.

Триазавирин

Количественное определение триазавирина в составе модельных растворов методом прямой спектрофотометрии.

Испытуемый раствор. 0,5 мл препарата переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят объем раствора водой очищенной до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 358 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют воду очищенную. Ультрафиолетовый спектр исследуемого раствора приведен на рисунке 4.8 (см. выше).

Содержание $C_5H_3N_6NaO_3S$ (Метилтионитрооксодигидротриазолотриазинида натрия (Триазавирина)) в 1 мл препарата в миллиграммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \times 250 \times 10}{0,5 \times A_{1\text{см}}^{1\%}},$$

где: A – оптическая плотность испытуемого раствора;

250 – объем раствора в мерной колбе, в миллилитрах;

10 – коэффициент, учитывающий пересчет концентрации;

0,5 – объем испытуемого препарата, в миллилитрах;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения триазавирина в водном растворе морской соли при 358 нм, равный 404,55.

Содержание $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_6\text{NaO}_3\text{S}$ (Метилтионитрооксодигидротриазолотриазинида натрия (Триазавирина)) должно быть от 8,5 до 11,5 мг в 1 мл препарата.

Валидация методики прямой спектрофотометрии количественного определения триазавирина в составе модельных растворов.

Разработанная методика была отвалидирована по параметрам: *линейность, сходимость (повторяемость) и воспроизводимость*. Валидацию методики осуществляли в соответствии с требованиями ГФ XII издания [38], а также на основании других литературных источников [20, 25, 26, 34, 35, 123, 124] (рис.4.10). Результаты, полученные при валидации методики, обрабатывали с помощью программы Microsoft Office Excel 2007.

На первом этапе была проведена оценка методики количественного определения триазавирина в составе модельных растворов по параметру линейность. С этой целью были приготовлены и проанализированы по описанной выше методике 12 модельных растворов с концентрацией триазавирина от 10 до 150% (10%, 25%, 50%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%) от номинального значения (10 мг/мл.) и постоянной концентрацией морской соли (10 мг/мл.). Исследуемые растворы готовили из точных навесок триазавирина и морской соли путем разведения их в мерных колбах на 25 мл. Каждый исследуемый образец анализировали по 3 раза. На основании полученных данных был проведен расчет коэффициентов для построения регрессионной прямой вида $Y_T = a + bx$ с использованием метода наименьших квадратов. В качестве критерия приемлемости методики служил коэффициент корреляции, значение которого должно быть не менее 0,999.

Результаты оценки спектрофотометрической методики по параметру линейность представлены в таблице 4.17.



Рисунок 4.10 – Параметры валидации методики спектрофотометрического определения триазавирина в модельных растворах

Таблица 4.17 – Результаты оценки спектрофотометрической методики по параметру линейность

№ модельного раствора	Навеска триазиавирина		Навеска морской соли, г.	Объем модельного раствора взятый на анализ, мл	Оптическая плотность	Найденное содержание триазиавирина в модельном растворе, мг./мл	Заявленное содержание триазиавирина в модельном растворе, мг./мл	Отклонение от заявленного содержания	
	% от номинального значения	г						мг	%
1	10	0,0251	0,2503	0,5	0,081	1,00	1,00	0	0
1	10	0,0246	0,2507	0,5	0,076	0,94	0,98	-0,04	-4,08
1	10	0,0253	0,2501	0,5	0,085	1,05	1,01	0,04	3,96
СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ					0,081	1,00	1,00	0	0
2	25	0,0631	0,2500	0,5	0,210	2,60	2,52	0,08	3,17
2	25	0,0628	0,2509	0,5	0,211	2,61	2,51	0,10	3,98
2	25	0,0626	0,2506	0,5	0,207	2,56	2,50	0,06	2,40
СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ					0,209	2,59	2,51	0,08	3,19
3	50	0,1241	0,2501	0,5	0,403	4,98	4,96	0,02	0,40
3	50	0,1253	0,2503	0,5	0,410	5,07	5,01	0,06	1,20
3	50	0,1249	0,2507	0,5	0,407	5,03	5,00	0,03	0,60
СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ					0,407	5,03	4,99	0,04	0,80
4	70	0,1736	0,2502	0,5	0,563	6,96	6,94	0,02	0,29
4	70	0,1757	0,2505	0,5	0,585	7,23	7,03	0,2	2,84
4	70	0,1742	0,2500	0,5	0,570	7,04	6,97	0,07	1,00
СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ					0,573	7,08	6,98	0,1	1,43
5	80	0,1959	0,2504	0,5	0,632	7,81	7,84	-0,03	-0,38
5	80	0,2025	0,2501	0,5	0,657	8,12	8,10	0,02	0,25
5	80	0,2003	0,2503	0,5	0,649	8,02	8,01	0,01	0,12
СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ					0,646	7,98	7,98	0	0
6	90	0,2234	0,2505	0,5	0,710	8,78	8,94	-0,16	1,79
6	90	0,2267	0,2503	0,5	0,740	9,08	9,07	0,01	0,11
6	90	0,2251	0,2501	0,5	0,730	9,02	9,00	0,02	0,22
СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ					0,725	8,96	9,00	-0,04	-0,44
7	100	0,2497	0,2504	0,5	0,805	9,95	9,99	-0,04	-0,40
7	100	0,2501	0,2503	0,5	0,808	9,99	10,00	-0,01	-0,10
7	100	0,2503	0,2500	0,5	0,809	10,00	10,01	0,01	0,10
СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ					0,807	9,98	10,03	-0,05	-0,50
8	110	0,2760	0,2503	0,5	0,903	11,16	11,04	0,12	1,09

Продолжение таблицы 4.17

№ модельного раствора	Навеска триаза- вина		Навеска морской соли, г.	Объем мо- дельного раствора взятый на анализ, мл	Опти- ческая плот- ность	Найденное содержа- ние триаза- вина в модельном растворе, мг./мл	Заявленное содержа- ние триаза- вина в модельном растворе, мг./мл	Отклонение от заяв- ленного содержания	
	% от но- минально- го значе- ния	г						мг	%
8	110	0,2754	0,2504	0,5	0,890	11,00	11,02	-0,02	-0,18
8	110	0,2757	0,2501	0,5	0,883	10,91	11,03	-0,12	-1,09
СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ					0,892	11,02	11,03	-0,01	-0,09
9	120	0,3010	0,2500	0,5	0,980	12,11	12,04	0,07	0,58
9	120	0,3002	0,2506	0,5	0,973	12,03	12,01	0,02	0,17
9	120	0,2997	0,2503	0,5	0,969	11,98	11,99	-0,01	-0,08
СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ					0,974	12,04	12,01	0,03	0,25
10	130	0,3250	0,2506	0,5	1,056	13,05	13,00	0,05	0,38
10	130	0,3254	0,2503	0,5	1,043	12,89	13,02	-0,13	-1,00
10	130	0,3249	0,2501	0,5	1,053	13,01	13,00	0,01	0,08
СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ					1,051	12,98	13,01	-0,03	-0,23
11	140	0,3518	0,2507	0,5	1,142	14,11	14,07	0,04	0,28
11	140	0,3507	0,2503	0,5	1,130	13,97	14,03	-0,06	-0,43
11	140	0,3514	0,2500	0,5	1,145	14,15	14,06	0,09	0,62
СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ					1,136	14,04	14,05	-0,01	-0,07
12	150	0,3749	0,2501	0,5	1,218	15,05	15,00	0,05	0,33
12	150	0,3751	0,2504	0,5	1,226	15,15	15,00	0,15	1,00
12	150	0,3757	0,2506	0,5	1,225	15,14	15,03	0,11	0,73
СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ					1,223	15,11	15,01	0,10	0,67

*приготовление модельных растворов осуществлялось в мерных колбах на 25 мл.

На основании полученных значений был проведен расчет коэффициентов для построения графика зависимости оптической плотности (по оси ординат) от содержания триазавирина в модельных растворах (по оси абсцисс) с использованием метода наименьших квадратов (рисунок 4.11).

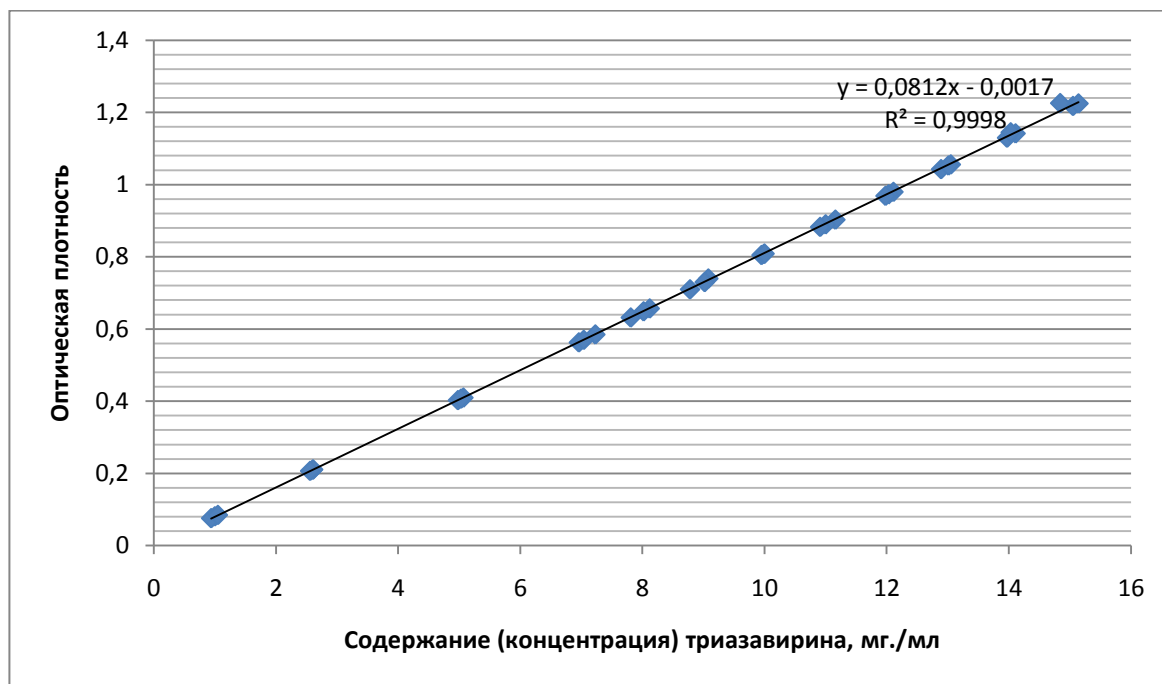


Рисунок 4.11 – График зависимости оптической плотности (по оси ординат) от содержания (концентрации) триазавирина в модельных растворах (по оси абсцисс)

Из рисунка 4.11 видно, что наблюдается линейная зависимость оптической плотности от концентрации триазавирина ($y = 0,0812x + 0,0017$; $r = 0,9998$) в диапазоне концентраций от 10 до 150% от номинального значения, т.е. в интервале от 1 до 15 мг/мл. Коэффициент корреляции равен 0,9998, что соответствует рекомендуемым значениям (не менее 0,999).

На следующем этапе была проведена валидация методики по параметру сходимости (повторяемость). С этой целью были приготовлены и проанализированы модельные растворы, содержащие три уровня концентрации триазавирина (80,100,120% от номинального значения (10 мг/мл)) в пределах уровня аналитической методики с постоянной концентрацией морской соли (10

мг/мл). Для каждого уровня концентрации были приготовлены по 6 модельных растворов, для которых были получены 6 результатов определений оптических плотностей и проведен расчет содержания триазавирина в 1 мл в мг. Определение проводилось в лаборатории кафедры фармации УГМУ на спектрофотометре СФ-2000 в пределах короткого промежутка времени.

Результаты оценки спектрофотометрической методики по параметру сходимость (повторяемость) представлены в таблице 4.18.

Было установлено, что результаты, полученные при обработке статистическими методами оказалась достоверны для трех уровней концентрации. Относительная ошибка определения для трех уровней концентрации не превысила критерия приемлемости. Это свидетельствует о том, что методика соответствует параметру сходимость (повторяемость).

На следующем этапе была проведена оценка методики по параметру воспроизводимость. С этой целью были приготовлены модельные растворы, содержащие в своем составе триазавирин трех разных серий производства ООО "Завод Медсинтез" (при приготовлении модельных растворов было использовано три уровня концентрации триазавирина (80,100,120% от номинального значения (10 мг/мл)) и с постоянной концентрацией морской соли (10 мг/мл). Определение проводилось в трех лабораториях кафедры фармации УГМУ, в разные дни и разных приборах марки СФ-2000. Исследуемые растворы готовили из точных навесок триазавирина и морской соли путем разведения их в мерных колбах на 25 мл. Результаты, полученные при статистической обработке, оценивали с помощью метрологических характеристик для каждого уровня концентрации. Расчет этих значений проводился в соответствии с ГОСТ Р ИСО 5725-2-2002.

Результаты оценки спектрофотометрической методики по параметру воспроизводимость представлены в таблице 4.19.

Таблица 4.18 – Результаты оценки спектрофотометрической методики по параметру сходимость (повторяемость)

№ модельного раствора	Навеска триазавирина		Навеска морской соли, г.	Объем модельного раствора взятый на анализ, мл	Оптическая плотность	Найденное содержание триазавирина в модельном растворе, мг./мл	Заявленное содержание триазавирина в модельном растворе, мг./мл	Метрологические характеристики**
	% от номинального значения	г						
1	80	0,2018	0,2502	0,5	0,664	8,21	8,07	$\bar{x}$, мг в 1 мл = 8,04; $S^2 = 0,0144$; $S = 0,12$; $S_{\bar{x}} = 0,05$; $\Delta \bar{x} = 0,126$; $\Delta = 0,01$; $\varepsilon = 1,57\%$; $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 8,04 \pm 0,126$
1	80	0,2003	0,2506	0,5	0,647	8,00	8,01	
1	80	0,2012	0,2503	0,5	0,653	8,07	8,05	
1	80	0,2005	0,2504	0,5	0,640	7,91	8,02	
1	80	0,2003	0,2502	0,5	0,641	7,92	8,01	
1	80	0,2007	0,2508	0,5	0,656	8,11	8,03	
2	100	0,2512	0,2506	0,5	0,825	10,20	10,05	$\bar{x}$, мг в 1 мл = 10,06; $S^2 = 0,0064$; $S = 0,08$; $S_{\bar{x}} = 0,033$; $\Delta \bar{x} = 0,084$; $\Delta = 0,01$; $\varepsilon = 0,83\%$; $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 10,06 \pm 0,084$
2	100	0,2506	0,2501	0,5	0,818	10,11	10,02	
2	100	0,2503	0,2500	0,5	0,812	10,04	10,01	
2	100	0,2498	0,2503	0,5	0,806	9,96	9,99	
2	100	0,2507	0,2504	0,5	0,815	10,07	10,03	
2	100	0,2501	0,2507	0,5	0,810	10,01	10,00	
3	120	0,3002	0,2503	0,5	0,975	12,05	12,01	$\bar{x}$, мг в 1 мл = 12,07; $S^2 = 0,0036$; $S = 0,06$; $S_{\bar{x}} = 0,024$; $\Delta \bar{x} = 0,063$; $\Delta = 0,05$; $\varepsilon = 0,52\%$; $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 12,07 \pm 0,063$
3	120	0,3011	0,2501	0,5	0,980	12,11	12,04	
3	120	0,3005	0,2500	0,5	0,973	12,03	12,02	
3	120	0,3012	0,2508	0,5	0,985	12,17	12,05	
3	120	0,3001	0,2508	0,5	0,970	11,99	12,00	
3	120	0,3006	0,2502	0,5	0,976	12,06	12,02	

*приготовление модельных растворов осуществлялось в мерных колбах на 25 мл.

** $\bar{x}$ – среднее арифметическое, S^2 – выборочная дисперсия, S – стандартное отклонение, $S_{\bar{x}}$ – стандартное отклонение среднего результата (средняя квадратичная ошибка среднего арифметического), $\Delta \bar{x} = (t(P,f) * S_{\bar{x}})$ – доверительный интервал среднего значения, $t(P,f)$ – критерий Стьюдента (при расчетах используется $P=95\%$, $f=n-1 = 6-1=5$, т.е. $t(95\%,5) = 2,57$, Δ – достоверность методики, ε – относительная ошибка определения (в %), $\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$ – интервальное значение определяемой величины

Таблица 4.19 – Результаты оценки спектрофотометрической методики по параметру воспроизводимость

Лаборатория кафедры фармации УГ-МУ	Лаб.№1			Лаб.№2			Лаб.№3		
Модельный раствор 1	80%**	100%**	120%**	80%**	100%**	120%**	80%**	100%**	120%**
Триазавирин, г.	0,2007	0,2510	0,3004	0,2011	0,2505	0,3010	0,2001	0,2506	0,3004
Морская соль, г.	0,2501	0,2503	0,2500	0,2509	0,2504	0,2501	0,2504	0,2503	0,2501
Модельный раствор 2	80%	100%	120%	80%	100%	120%	80%	100%	120%
Триазавирин, г.	0,2004	0,2504	0,3000	0,2001	0,2501	0,3007	0,2000	0,2507	0,3001
Морская соль, г.	0,2503	0,2507	0,2504	0,2500	0,2501	0,2504	0,2506	0,2501	0,2503
Модельный раствор 3	80%	100%	120%	80%	100%	120%	80%	100%	120%
Триазавирин, г.	0,2007	0,2512	0,3001	0,2006	0,2498	0,3009	0,2001	0,2500	0,3006
Морская соль, г.	0,2501	0,2508	0,2501	0,2504	0,2512	0,2507	0,2508	0,2503	0,2505
Модельный раствор 4	80%	100%	120%	80%	100%	120%	80%	100%	120%
Триазавирин, г.	0,2000	0,2507	0,3011	0,2014	0,2503	0,3001	0,2013	0,2503	0,3012
Морская соль, г.	0,2510	0,2510	0,2508	0,2508	0,2501	0,2505	0,2503	0,2504	0,2507
Модельный раствор 5	80%	100%	120%	80%	100%	120%	80%	100%	120%
Триазавирин, г.	0,2012	0,2504	0,3007	0,2002	0,2512	0,3003	0,2008	0,2509	0,3009
Морская соль, г.	0,2507	0,2501	0,2504	0,2510	0,2512	0,2508	0,2501	0,2500	0,2498
Модельный раствор 6	80%	100%	120%	80%	100%	120%	80%	100%	120%
Триазавирин, г.	0,2005	0,2502	0,3005	0,2009	0,2508	0,3000	0,2007	0,2504	0,3007
Морская соль, г.	0,2505	0,2505	0,2507	0,2507	0,2499	0,2501	0,2503	0,2507	0,2510
Объем модельного раствора, взятый на анализ, мл.	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Оптическая плотность 1	0,651	0,810	0,970	0,621	0,815	0,969	0,637	0,802	0,976
Оптическая плотность 2	0,626	0,805	0,977	0,632	0,808	0,963	0,648	0,809	0,962
Оптическая плотность 3	0,638	0,812	0,971	0,610	0,810	0,976	0,651	0,812	0,967
Оптическая плотность 4	0,627	0,802	0,965	0,632	0,803	0,972	0,623	0,821	0,971
Оптическая плотность 5	0,641	0,823	0,970	0,651	0,818	0,967	0,641	0,808	0,975
Оптическая плотность 6	0,647	0,815	0,972	0,632	0,820	0,971	0,643	0,811	0,979
Содержание тразавирина 1, мг/мл.	8,04	10,01	11,99	7,68	10,07	11,98	7,87	9,91	12,06
Содержание тразавирина 2, мг/мл.	7,74	9,95	12,08	7,81	9,99	11,90	8,01	10,00	11,89
Содержание тразавирина 3, мг/мл.	7,89	10,04	12,00	7,54	10,01	12,06	8,05	10,04	11,95
Содержание тразавирина 4, мг/мл.	7,75	9,91	11,93	7,81	9,92	12,01	7,70	10,15	12,00
Содержание тразавирина 5, мг/мл.	7,92	10,17	11,99	8,05	10,11	11,95	7,92	9,99	12,05
Содержание тразавирина 6, мг/мл.	8,00	10,07	12,01	7,81	10,13	12,00	7,95	10,02	12,10

Продолжение таблицы 4.19

Лаборатория кафедры фармации УГ-МУ	Лаб.№1			Лаб.№2			Лаб.№3		
Среднее содержание триазавирина, мг/мл.	7,89	10,03	12,00	7,78	10,04	11,98	7,92	10,02	12,01
Метрологические характеристики ***	$\bar{x} = 7,89$; $S^2 = 0,0121$; $S = 0,11$; $S_{\bar{x}} = 0,04$; $\Delta \bar{x} = 0,115$; $\Delta = 0,01$; $\varepsilon = 1,46\%$; $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 7,89 \pm 0,115$	$x = 10,03$; $S^2 = 0,0081$; $S = 0,09$; $S_{\bar{x}} = 0,04$; $\Delta \bar{x} = 0,094$; $\Delta = 0,02$; $\varepsilon = 0,94\%$; $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 10,03 \pm 0,094$	$x = 12,00$; $S^2 = 0,0025$; $S = 0,05$; $S_{\bar{x}} = 0,02$; $\Delta \bar{x} = 0,052$; $\Delta = 0,01$; $\varepsilon = 0,44\%$; $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 12,00 \pm 0,052$	$x = 7,78$; $S^2 = 0,0225$; $S = 0,15$; $S_{\bar{x}} = 0,06$; $\Delta \bar{x} = 0,157$; $\Delta = 0,01$; $\varepsilon = 2,02\%$; $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 7,78 \pm 0,157$	$x = 10,04$; $S^2 = 0,0064$; $S = 0,08$; $S_{\bar{x}} = 0,03$; $\Delta \bar{x} = 0,084$; $\Delta = 0,02$; $\varepsilon = 0,83\%$; $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 10,04 \pm 0,084$	$x = 11,98$; $S^2 = 0,0025$; $S = 0,05$; $S_{\bar{x}} = 0,02$; $\Delta \bar{x} = 0,052$; $\Delta = 0,01$; $\varepsilon = 0,44\%$; $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 11,98 \pm 0,052$	$x = 7,92$; $S^2 = 0,0144$; $S = 0,12$; $S_{\bar{x}} = 0,02$; $\Delta \bar{x} = 0,062$; $\Delta = 0,03$; $\varepsilon = 0,78\%$; $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 7,92 \pm 0,062$	$x = 10,02$; $S^2 = 0,0064$; $S = 0,08$; $S_{\bar{x}} = 0,03$; $\Delta \bar{x} = 0,084$; $\Delta = 0,01$; $\varepsilon = 0,84\%$; $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 10,02 \pm 0,084$	$x = 12,01$; $S^2 = 0,0064$; $S = 0,08$; $S_{\bar{x}} = 0,03$; $\Delta \bar{x} = 0,084$; $\Delta = 0,02$; $\varepsilon = 0,70\%$; $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 12,01 \pm 0,084$

*приготовление модельных растворов осуществлялось в мерных колбах на 25 мл. **процентное содержание от номинального значения **** $\bar{x}$ – среднее арифметическое, S^2 – выборочная дисперсия, S – стандартное отклонение, $S_{\bar{x}}$ – стандартное отклонение среднего результата (средняя квадратичная ошибка среднего арифметического), $\Delta \bar{x} = (t(P,f) * S_{\bar{x}})$ – доверительный интервал среднего значения, $t(P,f)$ – критерий Стьюдента (при расчетах используется $P=95\%$, $f=n-1 = 6-1=5$, т.е. $t(95\%,5) = 2,57$, Δ – достоверность методики, ε – относительная ошибка определения (в %), $\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$ – интервальное значение определяемой величины ****при приготовлении модельных растворов использовался триазавирин 3 серий производства ООО «Завод Медсинтез»

Анализ полученных в таблице 4.19 данных показал, что полученные отдельные значения и среднего значения количественного содержания триазавирина в модельных растворах на трех уровнях концентраций укладываются в допустимые значения критериев приемлемости, что свидетельствует о том, что методика обладает хорошей воспроизводимостью.

Таким образом, проведенное исследование по валидации методики количественного определения триазавирина методом прямой спектрофотометрии по параметрам линейность, сходимость (повторяемость) и воспроизводимость показала хорошие результаты и может быть включена в проект нормативной документации на лекарственную форму «Триазавирин спрей».

Кроме прямой спектрофотометрии для количественного определения триазавирина в составе модельных растворов была предложена методика спектрофотометрического определения с использованием СО (стандартного образца) триазавирина. Ограничением данной методики является обязательное наличие стандартного образца триазавирина.

Количественное определение триазавирина в составе модельных растворов методом спектрофотометрии с использованием стандартного образца триазавирина.

Испытуемый раствор. 0,5 мл препарата переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят объем раствора водой очищенной до метки и перемешивают. Параллельно готовят стандартный раствор триазавирина по методике, приведенной в примечании №1. Затем снимают ультрафиолетовый спектр исследуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в диапазоне от 190 до 450 нм. в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют воду очищенную.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 358 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Примечание №1. Приготовление стандартного раствора.

Около 0,25 г. (точная навеска) фармацевтической субстанции триазавирина СО переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл., растворяют в 20 мл воды, приготовленный раствор фильтруют через бумажный фильтр, перемешивают, доводят этим же растворителем до метки и перемешивают (раствор А). 0,5 мл. аликвоты (раствор А) переносят в мерную колбу на 250 мл. и доводят водой до метки и перемешивают (стандартный раствор).

Содержание $C_5H_3N_6NaO_3S$ (Метилтионитрооксодигидротриазолотриазинида натрия (Триазавирин)) в 1 мл препарата в миллиграммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = A_1 * a_2 * 0,01 / A_2 * a_1,$$

где: A_1 – оптическая плотность исследуемого раствора; A_2 – оптическая плотность раствора РСО; a_1 – навеска фармацевтической субстанции триазавирин взятая для приготовления исследуемого раствора, г; a_2 – навеска фармацевтической субстанции триазавирин взятая для приготовления раствора РСО, г; 0,01 – содержание триазавирин в 1 мл препарата теоретическое, г.

Содержание $C_5H_3N_6NaO_3S$ (Метилтионитрооксодигидротриазолотриазинида натрия (Триазавирин)) должно быть от 8,5 до 11,5 мг в 1 мл препарата.

Количественное определение триазавирин с использованием метода ВЭЖХ.

Кроме спектрофотометрического метода была предложена методика количественного определения триазавирин в фармацевтической композиции с использованием **метода ВЭЖХ**. Количественное определение триазавирин в фармацевтической композиции проводилось в соответствии с методикой, описанной в НД ЛП 002204-280814 на препарат «Триазавирин капсулы 250 мг».

Анализ выполнялся на жидкостном хроматографе Flexar F 15 (Перкин Элмер) с УФ детектором. В качестве неподвижной фазы служила хроматографическая колонка «Hydrosphere C18» компании YMC (Япония), 250 мм × 4,6 мм, размер частиц 3 мкм. Подвижная фаза: 10% ацетонитрила – 90% 0,025M

водного раствора натрия ацетата тригидрата, $pH = 7,40$. Скорость потока $0,85$ мл/мин. Детектирование осуществляли при длине волны 215 нм. Температура колонки 35 ± 1 °C. Время проведения анализа 20 минут.

Методика. Исследуемый раствор: $2,5$ мл исследуемого раствора помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, обрабатывали смесью ацетонитрил - $0,025M$ водного раствора натрия ацетата тригидрата ($10:90$), перемешивали в течение 10 минут, доводили до метки подвижной фазой.

Точную навеску стандартного образца триазавирина около 25 мг высушенного до постоянной массы, помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в растворе подвижной фазы, перемешивали и доводили до метки растворителем.

Для проведения исследования по количественному определению триазавирина была приготовлена модельная смесь состава: триазавирин $0,2508$ г., морская соль $0,2506$ г., вода для инъекций до 25 мл.

Для анализа 10 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора стандартного образца субстанции триазавирина попеременно вводили в колонку хроматографа при помощи автосамплера.

На рисунке 4.12 представлена хроматограмма исследуемого раствора.

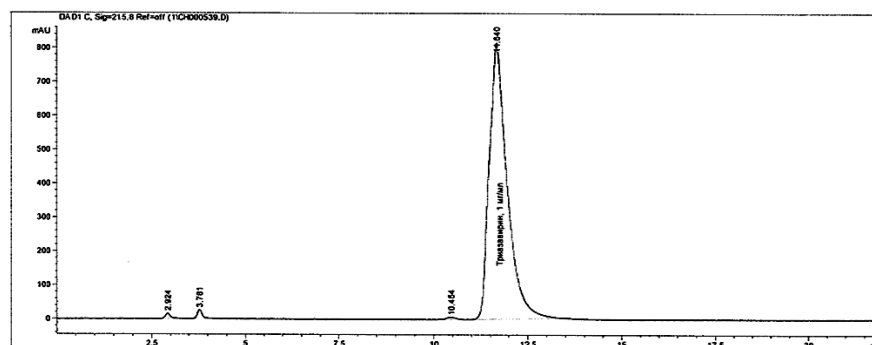


Рисунок 4.12 – Хроматограмма исследуемого раствора

Из представленной хроматограммы видно, что время удерживания триазавирина при анализе исследуемой модельной смеси составило $11,0 \pm 0,5$ минут, для стандартного образца триазавирина время удерживания составило $11,1 \pm 0,5$ минут. Время удерживания исследуемого вещества, находящегося в испытуемом растворе, не значительно отличается от времени удерживания стандартно-

го образца триазавирина. Относительное стандартное отклонение времени удерживания не превышает 0,5%.

Содержание триазавирина в мг в 1 мл исследуемого раствора вычисляли по формуле:

$$X_{\text{мг/мл}} = \frac{S_i \times a_o \times 25 \times P}{S_o \times 25 \times 2,5 \times 100},$$

где S_1 – среднее значение площади пика триазавирина на хроматограмме испытуемого раствора, полученное из трех определений; S_0 – среднее значение площади пика триазавирина на хроматограмме раствора стандартного образца, полученное из трех определений; a_0 – навеска стандартного образца субстанции триазавирина, мг; P – содержание триазавирина в стандартном образце, %; 2,5; 25; и 25 показатели разведения.

Проверку пригодности хроматографической колонки проводили по следующей методике: 25 мг (точная навеска) СО триазавирина помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл., растворяли в растворе подвижной фазы, добавляли 0,25 мл раствора стандартного образца 3 метилтио-5-амино-1,2,4-триазола, перемешивали и доводили до метки растворителем.

Приготовление стандартного образца 3 метилтио-5-амино-1,2,4-триазола: 25 мг (точная навеска) 3 метилтио-5-амино-1,2,4-триазола помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл., растворяли в растворе подвижной фазы, доводили до метки тем же растворителем.

С целью проверки пригодности хроматографической системы проводили 5 кратное хроматографирование 10 мкл раствора. В дальнейшем рассчитывали следующие показатели: эффективность колонки, разрешение между пиками, фактор асимметрии. В результате расчетов были получены следующие данные (таблица 4.20).

Таблица 4.20 - Результаты определения пригодности хроматографической колонки

Наименование параметра хроматографической колонки	Формула расчета	Полученные значения параметра	Нормативный показатель для включения в нормативную документацию
Эффективность колонки для пика триазавирина	$N = 5,54 \times RT^2 / W_{0,5}^2$, где: RT – время удержания пика; $W_{0,5}$ – ширина пика на 0,5 высоты	3524	Не менее 3500 теоретических тарелок
Разрешение между пиками триазавирина и 3 метилтио-5-амино-1,2,4-триазола	$R_s = (2 \times (t'_{R2} - t'_{R1})) / (W_2 + W_1)$, где t'_{R1} , t'_{R2} – приведенные времена удерживания образцовых компонентов*; W_1 , W_2 – ширина пиков образцовых при основании	5,12	Не менее 5
Фактор асимметрии триазавирина на высоте 5% от основания	$T = W_{0,05} / 2a$, где $W_{0,05}$ – ширина пика на высоте 5%; a – расстояние от фронта пика до высоты, измеренное на высоте 5% от основания	1,3	Не более 1,5

*время удерживания триазавирина составило 11,640 минут, время удерживания 3 метилтио-5-амино-1,2,4-триазола составило 0,46 минут

Результаты, полученные при хроматографировании, позволяют оценить пригодность данной хроматографической системы, а также сделать заключение о том, что данная система может быть использована для анализа триазавирина в составе фармацевтической композиции для назального применения.

Следующим этапом исследования была валидация методики количественного определения триазавирина в фармацевтической композиции. Валидация методики осуществлялась по таким валидационным характеристикам как линейность, прецизионность в условиях повторяемости и базировалась на данных литературных источников [20, 36, 123].

С целью проведения валидации методики по характеристике линейность готовили растворы стандартных веществ из фармацевтической субстанции триазавирина 5 уровней концентрации 10, 50, 75, 100, 125 и 150% от номинального значения с постоянным содержанием в них морской соли (10 мг/мл). Затем проводили разведение, согласно описанной выше методики и хроматографировали полученные пробы. Далее проводили измерение аналитического сигнала, в качестве которого выступала площадь пика для анализируемых проб. Оценку

линейности проводили путем расчета коэффициента корреляции (значение должно быть не менее 0,999). Результаты анализа представлены в таблице 4.21. Таблица 4.21 - Результаты определения триазавирина в фармацевтической композиции (оценка линейности)

Навеска триазавирина, г	Концентрация раствора, мг/мл	Площадь пика
0,0256	0,0256	1820822
0,1253	0,1253	9057475
0,1874	0,1874	13118000
0,2510	0,2510	18114951
0,3125	0,3125	21903822
0,3752	0,3752	2651700

На основании полученных данных была построен график зависимости площади пика от концентрации триазавирина (рисунок 4.13).

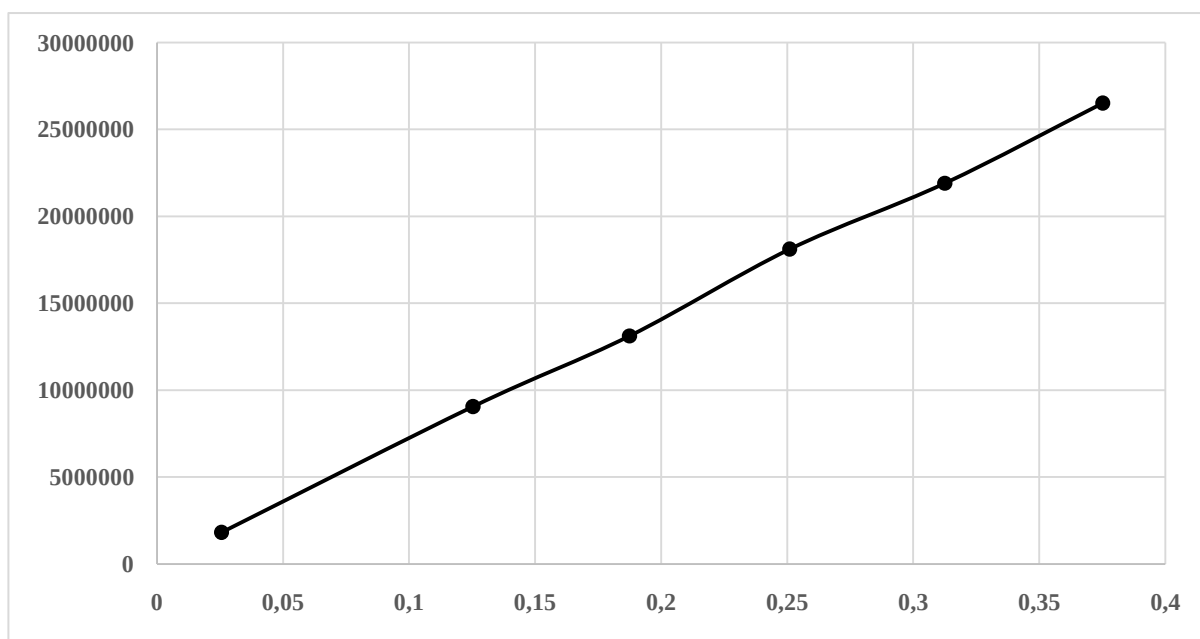


Рисунок 4.13 - График зависимости площади пика (по оси ординат) от концентрации триазавирина (по оси абсцисс)

Из рисунка 4.13 видно, что наблюдается линейная зависимость площади пика от концентрации триазавирина ($y = 7 \times 10^7 + 100409$; $r = 0,9995$) в диапазоне концентраций от 10 до 150% от номинального значения, т.е. в интервале от 0,02 до 0,4 мг/мл. Коэффициент корреляции равен 0,9995, что соответствует рекомендуемым значениям (не менее 0,999).

На следующем этапе оценивалась прецизионность методики в условиях повторяемости. Определение показателя прецизионность методики в условиях повторяемости проводили на одном исследуемом образце (модельный состав: триазавирин 0,2508 г., морская соль 0,2506 г., вода для инъекций до 25 мл.). Определение было проведено 6 кратно, количественное концентрацию триазавирин в растворе определяли по градуировочному графику с учетом разведения. Затем рассчитывали относительное стандартное отклонение. Результаты определения прецизионности в условиях повторяемости для триазавирин представлены в таблице 4.22.

Таблица 4.22 - Результаты определения прецизионности в условиях повторяемости для триазавирин

№	Площадь пика триазавирин	Найденная концентрация триазавирин, мг/мл
1	17792909	10,11
2	17704912	10,06
3	17968902	10,21
4	18114951	10,29
5	18440409	10,48
6	18580409	10,56
$\bar{X}$	-	10,246
SD	-	0,2003
RSD, %	-	1,95

Расчет показал, что относительное стандартное отклонение составило 1,95%. Полученные данные говорят о том, что методика обладает достаточно хорошей прецизионность в условиях повторяемости.

Методика количественного определения триазавирин в фармацевтической композиции для назального применения с использованием метода ВЭЖХ показала хорошие результаты, следовательно, может быть использована в количественном анализе с последующим включением ее в нормативную документацию на готовую лекарственную форму.

Элементный анализ фармацевтической композиции

Количественное определение элементов, входящих в состав фармацевтической композиции проводилось с использованием двух методов: эмиссионной спектроскопии и атомно-абсорбционной спектроскопии (ААС) (таблица 4.23).

Таблица 4.23 – Результаты количественного элементного анализа фармацевтической композиции

Метод	Определяемый элемент	Количественное содержание элементов в составе фармацевтической композиции, мг/мл
Эмиссионная спектрометрия*	Натрий	3,70
	Магний	0,35
	Кальций	0,04
	Калий	0,13
	Сера	1,10
	Бор	0,000265
	Железо	0,00017
	Стронций	0,00014
	Кремний	0,000105
	Марганец	0,00004
	Цинк	0,000016
	Барий	0,000006
	Литий	0,000003
Атомно-абсорбционная спектрометрия**	Натрий	3,80
	Магний	0,37
	Кальций	0,05
	Калий	0,12

*получены на эмиссионном спектрометре параллельного действия с индуктивно-связанной плазмой Shimadzu ICPE-9000 на базе отдела химико-аналитических исследований Испытательного центра нанотехнологий и перспективных материалов ИФМ УрО РАН **исследование проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Центр контроля качества и сертификации лекарственных средств»

4.8 Изучение стабильности и установление срока годности назального спрея

Стабильность фармацевтической композиции для назального спрея, а также ее срок годности имеет важное значение определяющее качество, эффективность и безопасность лекарственного препарата.

Определение сроков годности (стабильности) назального спрея «Триазавирин спрей» проводилось на основании ГФ XII, часть 1 (ОФС 42-0075-07 «Сроки годности лекарственных средств») [38], а также проекта ОФС «Сроки годности лекарственных средств» с использованием двух методов: метод «ускоренного старения» и метод «естественного старения» (рисунок 4.14).

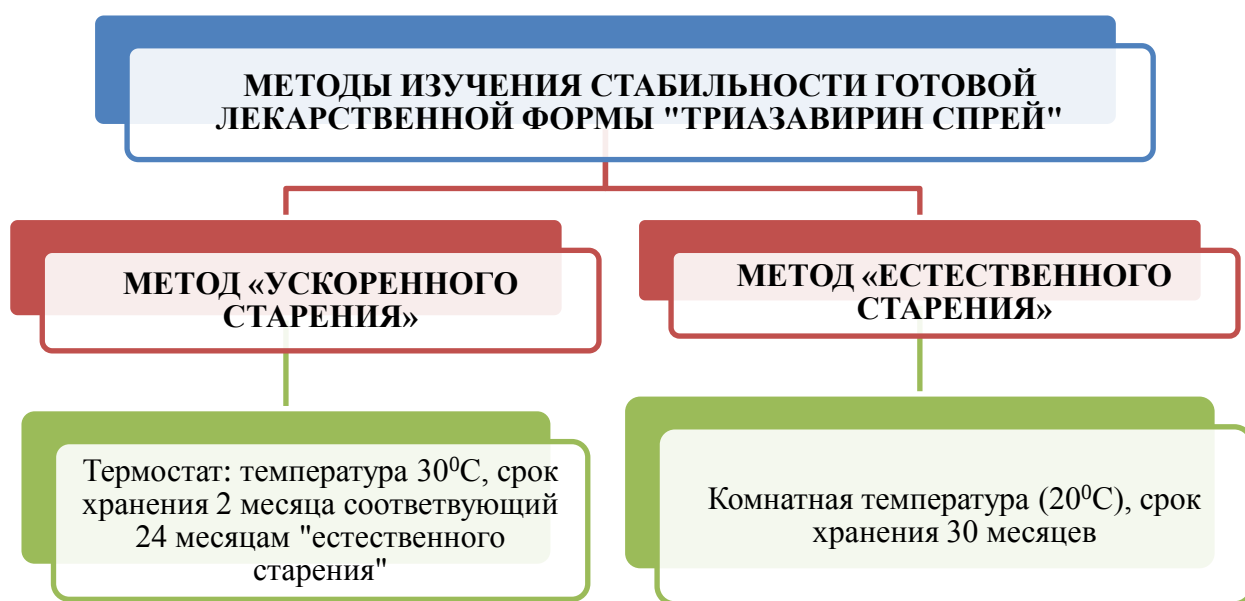


Рисунок 4.14 – Методы изучения стабильности готовой лекарственной формы «Триазавирин спрей»

При хранении контролировались следующие параметры: «Описание», «Подлинность», «Сухой остаток», «рН», «Количественное содержание».

Результаты изменения стабильности состава для спрея, подвергавшегося хранению в естественных условиях (таблица 4.24) и ускоренного старения (таблица 4.25). В результате проведения исследования по изучению стабильности (срока годности), было установлено, что срок годности фармацевтической композиции составил не менее 24 месяца. В процессе хранения не изменялись показатели качества, заявленные в проекте нормативной документации.

На основании полученных данных был подготовлен проект нормативной документации на лекарственную форму «Триазавирин спрей» (приложение 10).

Таблица 4.24 – Результаты изменения стабильности состава для спрея, подвергнувшегося хранению в естественных условиях

Показатель качества	Характеристика (или норматив)	Срок хранения						
		3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца	30 месяцев
Описание	Прозрачная жидкость желтого или желто-зеленого цвета без запаха	Прозрачная жидкость желтого или желто-зеленого цвета без запаха	Прозрачная жидкость желтого или желто-зеленого цвета без запаха	Прозрачная жидкость желтого или желто-зеленого цвета без запаха	Прозрачная жидкость желтого или желто-зеленого цвета без запаха	Прозрачная жидкость желтого или желто-зеленого цвета без запаха	Прозрачная жидкость желтого или желто-зеленого цвета без запаха	Прозрачная жидкость желтого или желто-зеленого цвета без запаха
Подлинность: Триазаваирин Морская соль	Соответствует Соответствует	Соответствует Соответствует	Соответствует Соответствует	Соответствует Соответствует	Соответствует Соответствует	Соответствует Соответствует	Соответствует Соответствует	Соответствует Соответствует
Сухой остаток	Не менее 2%	2,15%	2,21%	2,24%	2,27%	2,31%	2,35%	2,35
pH	7,00-7,50	7,20	7,22	7,22	7,23	7,23	7,25	7,25
Количественное содержание: Триазаваирин	0,01 г. в 1 мл.	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует

Таблица 4.25 – Результаты изменения стабильности состава для спрея, подвергнувшегося хранению с использованием метода «ускоренного старения» (температура 30⁰С; срок хранения 35 суток)

Показатель качества	Характеристика (или норматив)	Срок хранения, суток					
		2	5	10	20	30	35
Описание	Прозрачная жидкость желтого или желто-зеленого цвета без запаха	Прозрачная жидкость желтого или желто-зеленого цвета без запаха	Прозрачная жидкость желтого или желто-зеленого цвета без запаха	Прозрачная жидкость желтого или желто-зеленого цвета без запаха	Прозрачная жидкость желтого или желто-зеленого цвета без запаха	Прозрачная жидкость желтого или желто-зеленого цвета без запаха	Прозрачная жидкость желтого или желто-зеленого цвета без запаха
Подлинность: Триазаваирин Морская соль	Соответствует Соответствует	Соответствует Соответствует	Соответствует Соответствует	Соответствует Соответствует	Соответствует Соответствует	Соответствует Соответствует	Соответствует Соответствует
Сухой остаток	Не менее 2%	2,18%	2,22%	2,25%	2,25%	2,27%	2,28%
pH	7,0-7,5	7,20	7,21	7,21	7,22	7,22	7,22
Количественное содержание: Триазаваирин	0,01 г. в 1 мл.	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует

Выводы по главе 4

1. Экспериментально и теоретически обоснован состав назальной лекарственной формы лечебно-профилактического действия с противовирусным эффектом. Наиболее оптимальной является фармацевтическая композиция состава: триазавирин 0,20 г. морская соль 0,20 г. и воду для инъекций до 20 мл.

2. Отработка лабораторной технологии получения назального спрея позволила выявить наиболее оптимальный технологический процесс и на основании этого разработать аппаратурно-технологическую схему.

3. Отработка возможности масштабирования техпроцесса для разработки опытно-промышленной технологии производства спрея назального позволило предложить оптимальную технологию и технологическую схему производства назального спрея.

4. Экспертная группа ХАССП совместно с автором исследования выявила две критические точки в технологии получения назального спрея: получение воды для инъекций, дозирование (розлив) раствора во флаконы.

5. Валидация критической стадии «Получение воды для инъекций» позволила гарантировать получение воды для инъекций необходимого качества для получения разрабатываемой готовой лекарственной формы. Полученные результаты по валидации стадии «Фасовка раствора во флаконы» показали высокую стабильность предлагаемого процесса, а выбранные технологические параметры работы оборудования позволили получать стабильные результаты, отвечающие требованиям получения качественного продукта.

6. Проведена стандартизация готовой лекарственной формы «Триазавирин спрей» по показателям: «Описание», «Подлинность», «рН», «Сухой остаток», «Прозрачность», «Цветность», «Количественное определение». На основании полученных данных разработаны нормативные показатели качества, которые были положены в основу проекта нормативной документации.

7. Было установлено, что срок годности назального спрея составил 24 месяца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подводя итог проделанной работы, можно сделать вывод о том, что достигнута цель работы, а именно проведено маркетинговое исследование фармацевтического рынка противовирусных лекарственных препаратов, теоретическое и методологическое обоснование этапов создания новой лекарственной формы противовирусного действия, разработан состав, технология и нормы качества лекарственной формы.

В ходе работы были решены следующие задачи:

1. Анализ литературных источников показал, что группа противовирусных лекарственных препаратов является достаточно перспективной и представляет большой интерес для ученых. Наиболее оптимальной с точки зрения лечебно-профилактического действия против гриппа и ОРВИ является лекарственная форма спрей. В качестве наиболее перспективного противовирусного средства был выбран препарат «Триазавирин». Также было установлено, что разработка новых лекарственных форм невозможна без проведения маркетинговых исследований, которые позволяют обосновать необходимость создания лекарственной формы.

2. Установлено, что основополагающим фактором определяющим потребление противовирусных лекарственных препаратов является уровень заболеваемости. Показано, что тенденция к росту заболеваемости ОРВИ на территории Российской Федерации ($y = 19533,15 + 73,97 \cdot x$, средний темп прироста 0,75%) и Свердловской области ($y = 21131,41 + 817,86 \cdot x$, средний темп прироста 7,74%) сохраняется.

3. Установлено, что сегмент противовирусных лекарственных средств на территории РФ представлен подгруппой «J05A Противовирусные препараты прямого действия» включающую в себя 8 подгрупп, 39 МНН и 253 торговых наименований. На рынке в основном присутствуют таблетированные лекарственные формы, однако назальные лекарственные формы отсутствуют. Для лечения стационарных больных используются в основном Тамифлю и Арбидол, которые представлены таблетированными и капсулированными лекарствен-

ными формами. Расчет интегрального показателя управления ассортиментом для аптечной сети «Диолла» показал, что уровень управления ассортиментом удовлетворительный.

4. Исследование фармацевтического рынка лекарственных форм для назального применения на территории Российской Федерации показало, что наиболее перспективной группой среди назальных спреев являются спреи на основе морской воды.

5. Экспериментальное и теоретическое обоснование состава назальной лекарственной формы лечебно-профилактического действия с противовирусным эффектом показало, что наиболее оптимальной является фармацевтическая композиция состава: триазавирин 0,20 г., морская соль 0,20 г. и вода для инъекций до 20 мл.

6. Выявлен наиболее оптимальный технологический процесс и на основании этого разработана аппаратурно-технологическая схема, предложена оптимальная технология и технологическая схема производства назального спрея.

7. Определены две наиболее критичные стадии в технологии получения назального спрея: «Получение воды для инъекций», «Фасовка раствора во флаконы» и проведена их валидация.

8. Изучены физические, физико-химические и химические свойства назального спрея, нормированы показатели характеризующие подлинность (описание, pH, прозрачность, цветность, исследованы спектральные характеристики в УФ области, предложены реакции подлинности триазавирина и морской соли). С использованием метода УФ-спектрофотометрии, метода ВЭЖХ определено количественное содержание триазавирина в составе назального спрея. Методами атомно-абсорбционной спектрометрии и эмиссионной спектрометрии проведен элементный количественный анализ.

9. Изучение стабильности назального спрея показало, что срок годности составил 24 месяца. На основании проведенных исследований подготовлен проект нормативной документации на лекарственную форму «Триазавирин спрей».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЛС – лекарственное средство

ЛП – лекарственный препарат

ФВ – форма выпуска

ЛФ – лекарственная форма

СП – страна производитель

ТН – торговое наименование

МНН – международное непатентованное наименование

ФСП – фармакопейная статья предприятия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

АО – аптечная организация

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

CDC - Centers for Disease Control

FDA - Food and Drug Administration

СО – стандартный образец

МЗ СО – Министерство здравоохранения Свердловской области

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2015 год [Электронный ресурс] : распоряжение Правительства РФ от 30 декабря 2014 г. № 2782-р // Гарант : информ.-правой портал. – URL: <http://base.garant.ru/70836150/> (15.07.2014).
2. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гриппе тяжелой степени тяжести [Электронный ресурс] : приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1098н // КонсультантПлюс : справ.-правовая система . – [М., 1997]. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_145340/ (20.08.2014).
3. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гриппе средней степени тяжести [Электронный ресурс] : приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1095н // КонсультантПлюс : справ.-правовая система. – [М., 1997]. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_145580/ (20.08.2014).
4. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при гриппе тяжелой степени тяжести [Электронный ресурс] : приказ Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 842н // КонсультантПлюс : справ.-правовая система. – [М., 1997]. – URL: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=145185> (20.08.2014).
5. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при гриппе средней степени тяжести [Электронный ресурс] : приказ Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 724н // КонсультантПлюс : справ.-правовая система. – [М., 1997]. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_147645/ (20.08.2014).
6. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при гриппе легкой степени тяжести [Электронный ресурс] : приказ Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 757н // КонсультантПлюс : справ.-правовая систе-

- ма. — [М., 1997]. — URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_141953/ (25.08.2014).
7. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при острой респираторной вирусной инфекции тяжелой степени тяжести [Электронный ресурс] : приказ Минздрава РФ от 7 ноября 2012 г. № 657н // КонсультантПлюс : справ.-правовая система. — [М., 1997]. — URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142316/?frame=1 (27.08.2014).
8. Об утверждении Классификатора врачебных форм [Электронный ресурс] : приказ Министерства охраны здоровья Украины от 26 июня 2002 г. № 235. — URL: www.zakon.nau.ua/doc/?uid=1039.1132.2&nobreak=1 (30.12.2013).
9. О санитарно-эпидемиологического обстановке в Российской Федерации : гос. доклад за 2000 г. — М. : Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2001. — 188 с.
10. О санитарно-эпидемиологического обстановке в Российской Федерации : гос. доклад за 2002 г. — М. : Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. — 221 с.
11. О санитарно-эпидемиологического обстановке в Российской Федерации : гос. доклад за 2003 г. — М. : Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. — 239 с.
12. О санитарно-эпидемиологического обстановке в Российской Федерации : гос. доклад за 2005 г. — М. : Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2006. — 301 с.
13. О санитарно-эпидемиологического обстановке в Российской Федерации : гос. доклад за 2006 г. — М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2007. — 360 с.
14. О санитарно-эпидемиологического обстановке в Российской Федерации: гос. доклад за 2007 г. — М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. — 397 с.

15. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации: гос. доклад за 2009 г. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. – 456 с.
16. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации : гос. доклад за 2010 г. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. – 431 с.
17. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации : гос. доклад за 2011 г. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. – 316 с.
18. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации : гос. доклад за 2012 г. – М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013. – 176 с.
19. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации : гос. доклад за 2013 г. – М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014. – 191 с.
20. ГОСТ Р ИСО 5725-2-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 2. Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений. М., 2002. - 62 с.
21. ГОСТ Р 51705.1-2001 Системы качества. Управление качеством пищевых продуктов на основе принципов ХАССП. Общие требования [Электронный ресурс] – Введ. 01.07.2001 // URL: <http://gostinform.ru/gosty/gost-r-51705.1-2001.shtml> (15.09.2014).
22. ГОСТ 17768-90 Средства лекарственные. Упаковка, маркировка, транспортирование и хранение [Электронный ресурс] – Введ. 01.01.1992 // URL: <http://gostinform.ru/gosty/gost-17768-90.shtml> (10.08.2014).
23. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения: ОСТ 91500.05.001-00. – Введ. 2001-11-01. – [Электронный ресурс]. – М., 2001. –

URL: <http://www.consultpharma.ru/index.php/ru/documents/drugs/495-915000500100-1> (12.04.2014).

24. Азоло [5,1-с]-1,2,4-триазины – новый класс противовирусных соединений / В. Л.Русинов, Е. Н. Уломский, О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин. // Известия АН. Сер. химическая. – 2008. – № 5. – С.967-995.
25. Аладышева Ж. И. Практические аспекты работ по валидации аналитических методик / Ж. И. Аладышева, В. В. Береговых, В. В. Беляев // Фармация. – 2008. - № 7. – С.9-14.
26. Арзамасцев А. П. Валидация аналитических методов / А. П. Арзамасцев, Н. П. Садчикова, Ю. Я. Харитонов // Фармация. – 2006. – № 4. – С. 8–12.
27. Афанасьева Т. Г. Ситуационный анализ сегмента отечественного рынка лекарственных растительных препаратов в 2013 году / Т. Г. Афанасьева, Н. Б. Дремова, Т. Л. Киселева // Традиционная медицина. – 2013.-№ 4.-С.33-38.
28. Аэрозоли : учеб. пособие / сост. А. Л. Марченко, Б. К. Котовский. – СПб. : СПХФА, 2011. – 40 с.
29. Березина Е. А. Укупорочные средства и дозирующие системы / Е. А. Березина // Packaging International. – 2004. – № 6. – С.50-55.
30. Блинникова А. А. Спектрофотометрия и фотоэлектроколориметрия в анализе лекарственных средств / А. А.Блинникова : учеб. пособие. – Томск, 2005. – 96 с.
31. Буглевская Т. Б. Система обеспечения качества на фармацевтическом производстве. Система НАССР / Т. Б. Буглевская, М. Н. Янушевская // Вестник науки Сибири. 2013. №4(10). С.67-71. URL: <http://sjs.tpu.ru/journal/article/view/814/572> (20.05.2014)
32. Бурмантова И. В. Методические подходы к совершенствованию системы лекарственного обеспечения населения на уровне первичного звена здравоохранения : автореф. дис.... канд. фармац. наук : 14.04.03 / Ирина Владимировна Бурмантова. – М., 2013. – 25с.

33. Брюс Д. Хендерсен. Продуктовый портфель // Бостонская консалтинговая группа BCG Review : Дайджест. - М: Бостонская консалтинговая группа, 2008. - В. 02. - С. 7-8.
34. Валидация методики количественного определения гидроксикоричных кислот в желчегонном сборе №2 / Я. И. Абрамова, В. С. Чучалин, Г. И. Калинкина, Н. Э. Коломиец // Химия растительного сырья. 2012. №3. С.157-161. URL: http://www.chem.asu.ru/chemwood/volume16/2012_03/1203_157.pdf (15.01.2013)
35. Валидационная оценка методик анализа суппозиторий с диклофенаком натрия и кислотой ацетилсалициловой [Электронный ресурс] / Э. Ф. Степанова, А. Ю. Саенко, А. Ю. Петров, И. Я. Куль // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10–12. – С. 2710-2714. URL: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10002125 (10.06.2015).
36. Воробьева В. М. Валидационные исследования ВЭЖХ-методики анализа экспериментального препарата «Премелтоп» [Электронный ресурс] / В. М. Воробьева, О. Г. Макарова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №5. – URL: www.science-education.ru/pdf/2013/5/121.pdf (21.11.2014).
37. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации [Электронный ресурс] // URL: www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx (20.09.2014).
38. Государственная фармакопея Российской Федерации / М-во здравоохранения и социального развития Российской Федерации. – 12-е изд. – М. : Науч. центр экспертизы средств мед. применения, 2008. – 704 с.
39. Государственная фармакопея СССР / М-во здравоохранения СССР. – 11-е изд. – М. : Медицина, 1990. – Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. – 399 с.
40. Государственная фармакопея Союза Советских Социалистических Республик / М-во здравоохранения СССР. – 10-е изд. – М. : Медицина, 1968. – 1079 с.
41. Грипп птиц у человека: угроза пандемии (этиология, эпидемиология, клиника, дифференциальная диагностика, лечение и профилактика) : учеб. пособие

- / Н. Д. Ющук, Д. Р. Ахмедов, Ю. В. Мартынов, М. Г. Кулагина. – М. : ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2007. – 69 с.
42. Грипп (сезонный, птичий, пандемический) и другие ОРВИ / под ред. В. П. Малого, М. А. Андрейчина – М. : ГОЭТАР. – Медиа, 2012. – 320 с.: ил.
43. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение / под ред. О. И. Киселева, Л. М. Цыбаловой, В. И. Покровского. – М. : Изд-во Медицинское информационное агентство, 2012. – 496 с.
44. Губин М. М. Сравнительный анализ лекарственных форм: спрей и аэрозоль. Конструктивные и технологические особенности, преимущества и недостатки [Электронный ресурс] / М. М. Губин, Г. В. Азметова // ВИПС-МЕД [сайт]. – 2012. – URL: <http://pharmspray.vipsmed.ru/publikacii/sravnitelnyj-analiz-lekarstvennyh-form/> (28.03.2014).
45. Губин М. М. Особенности технологии производства новой лекарственной формы – Каметон-спрей / М. М. Губин, Г. В. Азметова // Ремедиум. – 2007. – № 3-4. – С. 61-63.
46. Губин М. М. Пропосол спрей – современная лекарственная форма / М. М. Губин, Г. В. Азметова // Фармация. – 2007. – №2. – С. 26-28.
47. Губин М. М. Новая лекарственная форма – спрей / М. М. Губин [Электронный ресурс] // ВИПС МЕД [сайт]. – 2012. – URL: <http://pharmspray.vipsmed.ru/publikacii/novaja-lekarstvennaja-forma-sprej/> (28.03.2014).
48. Губин М. М. Лекарственные препараты в форме спрея. Антисептическое производство спрея / М. М. Губин // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2013. – №4. – С. 50-51.
49. Губин М. М. Технология лекарств по GMP: спреи и аэрозоли / М. М. Губин. – Тверь, 2012. – 176 с.
50. Губин М. М. Новая лекарственная форма – спрей. Отличия от аэрозолей, особенности технологии производства [Электронный ресурс] / М. М. Губин. – URL: www.medbusiness.ru/426.php (26.08.2014).

51. Губин М. М. Технологии и оборудование для производства лекарственных препаратов в форме спреев по GMP / М. М. Губин [Электронный ресурс] // ВИПС МЕД [сайт]. – 2012. – URL: <http://www.vipsmed.ru/index.php?pid=articles&id=30> (01.07.2015).
52. Деева Э. Г. Грипп. На пороге пандемии : руководство для врачей / Э. Г. Деева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. –198 с.
53. Дремова Н. Б. Медицинское и фармацевтическое товароведение: Учеб. пособие (курс). - Курск: КГМУ, 2005. – 520 с.
54. Дремова Н. Б. Анализ сегмента фармацевтического рынка антиретровирусных средств для лечения ВИЧ-инфицированных больных / Н. Б. Дремова // Фармакоэкономика. – 2009. - №3. – С.60.
55. Дремова Н. Б. Комплексный подход в исследовании маркетинговых позиций лекарственных средств мигрени / Н. Б. Дремова, А. М. Николаенко, И. Н. Совершенный // Новая аптека. Эффективное управление. – 2009.-№ 8. – С.47-51.
56. Дремова Н. Б. Анализ рынка лекарственных средств от мигрени / Н. Б. Дремова, Т. Г. Афанасьева, Н. И. Панкова // Фармация. – 2007.-№ 7. – С.18-23.
57. Дремова Н. Б. Маркетинговый анализ рынка гиполипидемических лекарственных средств / Н. Б. Дремова // Новая аптека Нормативные документы. – 2006.-№ 1. – С.35-38.
58. Дремова Н. Б. Маркетинговый анализ лекарственных средств для лечения онкоурологических заболеваний / Н. Б. Дремова, А. И. Овод // Новая аптека. – 2004.-№ 12. – С .27-34.
59. Дремова Н. Б. Фармацевтический рынок средств для лечения мочекаменной болезни / Н. Б. Дремова, А. И. Овод // Экономический вестник фармации. – 2002.- № 8. – С.45-54
60. Дремова Н. Б. Развитие методологии маркетинговых исследований в фармации / Н. Б. Дремова // Курский научно-практический вестник. – 2005.-№ 1. – С.62-76

61. Дремова Н. Б. Аналитический обзор средств, влияющих на липидный обмен / Н. Б. Дремова, О. В. Хорлякова // Экономический вестник фармации. – 2002.- № 3. – С.67-75
62. Дремова Н. Б. Ситуационный анализ российского рынка фитосредств / Н. Б. Дремова, Т. Г. Афанасьева // Экономический вестник фармации. – 2002.-№ 1. – С.81-86
63. Дубкова Н. С. Изучение межмолекулярного взаимодействия в системе триазавирин – лимонная кислота спектрофотометрическим методом / Н. С. Дубкова, О. А.Мельникова, А. Ю.Петров // Вестник магистратуры. – 2013, №2. – С. 4-6.
64. Дьячкова С. Я. Противовирусные средства : учеб.-метод. пособие для фармацев. фак. вузов РФ / С. Я. Дьячкова, В. А. Николаевский . – Воронеж : Воронежский государственный университет, 2008. – 149 с.
65. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты : справочник / Ф. И. Ершов. – 2-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 312 с.
66. Еманова А. М. Маркетинговые исследования рынка лекарственных средств, применяемых для лечения туберкулеза органов дыхания : автореф. дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01 / Еманова Анна Михайловна. – Пятигорск, 2002. – 24 с.
67. Желонкин Н. Н. Разработка состава и технологии лекарственного средства «Спирулина-спрей» для лечения заболеваний верхних дыхательных путей : автореф. дис. ... канд. фармацев. наук : 15.00.01 / Желонкин Николай Николаевич. – Пятигорск, 2008. – 23с.
68. Жураховская Д. В. Маркетинговый анализ фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов на региональном уровне [Электронный ресурс] / Д. В. Жураховская, Е. Е. Лоскутова, И. А. Виноградова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2; URL: www.science-education.ru/116-12853 (24.06.2015).
69. Изучение фазовых диаграмм трехкомпонентных систем с ограниченной взаимной растворимостью [Электронный ресурс]. – URL:

www.scipower.org/system/files/for_studs_file/izuchenie_fazovyh_diagramm_trehko_mponentnyh_sistem_s_ogranichennoy_vzaimnoy_rastvorimostyu_v01.pdf

(17.08.2014).

70. Иммунотропные лекарственные средства на фармацевтическом рынке Самарской области / Л. В. Мошкова, В. В. Наумова, Г. Д. Бараусов, В. А. Куркин, Т. В. Суздальцева, В. А. Егоров, Л. Д. Зайцева, И. К. Петрухина, А. В. Спектор // Фармация. – 2000. - № 4. – С.41-42.

71. Калинина Н. Море в кармане. Обзор средств на основе морской воды и ее солей / Н. Калинина // Фармацевтический вестник. – 2015. - №9 (796). – С. 14-15.

72. Каракулова Е. В. ABC-анализ использования лекарственных средств и его модификации [Электронный ресурс] / Е. В. Каракулова, А. В. Каракулов, Ж. Н. Зенкова. URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=503 (25.06.2015).

73. Карева Н. Н. Обзор рынка инфузионных растворов РФ / Н. Н. Карева, Е. О. Трофимова // Ремедиум. – 2007. - №3. – С. 29-30.

74. Киселев О. И. Химиопрепараты и химиотерапия гриппа / О. И. Киселев. – СПб. : Росток, 2012. – 272 с.

75. Клинические исследования [Электронный ресурс] // НИИ гриппа. – [М., 2010]. – URL: www.influenza.spb.ru/science_work/clinical_tests/ (04.01.2014).

76. Кобыльченко М. Ю. Исследование рынка лекарственных препаратов, применяемых для лечения кандидозного вульвовагинита : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 14.04.03 / Кобыльченко Мария Юрьевна. – Пятигорск, 2011. – 23 с.

77. Ковалева Е. К. Анализ критических стадий в производстве лекарственных средств из растительного сырья : дис. ... канд. фармац. наук : 14.04.01 / Ковалева Екатерина Константиновна. – Москва, 2014. – 139 с.

78. Комментарий к Руководству Европейского Союза по надлежащей практике производства лекарственных средств для человека и применения в ветеринарии / под ред. С. Н. Быковского, И. А. Василенко, С. В. Максимова. – М. : Изд-во Перо, 2014. – 488 с.

79. Коржавых Э. А. Лекарственные аэрозоли: понятие / Э. А. Коржавых // Новая аптека. – 2002. – № 8. – С. 72-76.
80. Коржавых Э. А. Лекарственные аэрозоли: классификация и номенклатура / Э. А. Коржавых // Новая аптека. – 2002. – № 9. – С. 64-71.
81. Крахмалев И. С. Разработка состава, технологии и норм качества спрея противовоспалительного действия : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 14.04.01 / Крахмалев Иван Сергеевич. – Пятигорск, 2013. – 24с.
82. Кривошина Н. А. Исследование современного состояния лекарственного обеспечения населения гомеопатическими средствами и пути его совершенствования в Волгоградской области : дис. ... канд. фарм. наук : 14.04.03 / Кривошина Надежда Александровна. – Волгоград, 2015. – 122 с. URL.: <http://www.pmedpharm.ru/content/documents/99a3e9a6a477d14e53c27970aa899e54.pdf> (17.04.2015)
83. Лучшева Ю. В. Применение препаратов морской воды в оториноларингологии [Электронный ресурс] / Ю. В. Лучшева, Г. Н. Изотова // Русский Медицинский Журнал. – URL: http://www.rmj.ru/articles_7924.htm (10.11.2014)
84. Максимкина Е. А. Анализ ассортимента аптек по скорости реализации / Е. А. Максимкина, В. В. Дорофеева, Е. Е. Лоскутова // Новая аптека. – 1999.-№ 11. - С.9-15
85. Маркетинговые исследования и терминологический анализ номенклатуры антибиотиков, зарегистрированных в Российской Федерации / Н. Б. Дремова, Т. П. Лагуткина, Р. Е. Березникова, Д. А. Яворский // Новая аптека Эффективное управление. – 2009.-№ 7.-С.36-41.
86. Матрица Бостонской Консалтинговой Группы: подробный обзор [Электронный ресурс]. URL.: <http://powerbranding.ru/biznes-analiz/bcg/> (08.04.2015)
87. Международная классификация болезней: [МКБ-10] крат. вариант, основ. на Междунар. стат. классиф. болезней и пробл., связ. со здоровьем, 10-го пересмотра, принятой 43-й Всемир. Ассамблеей Здравоохранения : в 3 ч. / НИИ социал. гигиены, экономики и упр. здравоохранением им. Н.А. Семашко РАМН. – М. : НИИСГЭУЗ, 1996.

88. Морозова Е. В. Разработка состава и технологии спрея на основе фитокомпозиции противогрибкового действия: дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.01 / Морозова Елизавета Владимировна. – Пятигорск, 2009. – 168 с.
89. Морозова Е. В. Использование инновационных упаковочных форм в технологии спреев // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2008. – № 3. – С.145-149.
90. Морозова Е. В. Спреи: новая лекарственная форма или разновидность аэрозолей? / Е. В. Морозова, Э. Ф. Степанова, Ю. А. Морозов // Новая аптека. – 2009. – № 2. – С. 104-106.
91. Мошкова Л. В. Ассортимент биологически активных добавок к пище / Л. В. Мошкова, В. А. Садоян // Новая аптека. – 2005. – № 5. – С.33-35.
92. Машковский М. Д. Лекарства XX века / М. Д. Машковский. – М. : ООО «Новая волна», 1998. – 320 с.
93. Муковнина М. Д. Маркетинговые исследования фармацевтического рынка лекарственных средств для лечения урогенитального хламидиоза [Электронный ресурс] / М. Д. Муковнина, А. И. Овод. URL: <http://www.dermatology.ru/collections/marketingovye-issledovaniya-farmatsevticheskogo-rynka-lekarstvennykh-sredstv-dlya-lechen> (24.06.2015).
94. Неспецифическая профилактика клещевых нейроинфекций / В. Н. Худолей, А. С. Саратиков, А. В. Лепёхин, В. Е. Яровская, А. Н. Евстропов, А. Д. Помогаева, М. В. Мезенцева, Ф. И. Ершов, Н. Г. Жукова, Л. П. Антыкова, И. Г. Чумаченко, Е. В. Замятина // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Прил. 1. – С. 92-97.
95. Новиков А. И. Анализ рынка иммуномодуляторов в РФ / А. И. Новиков, Е. О. Трофимова // Ремедиум. – 2006. – №11. – С. 36-38.
96. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования / О. И. Киселев, Э. Г. Деева, Т. И. Мельникова, К. Н. Козелецкая, А. С. Киселев, В. Л. Русинов, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин // Вопросы вирусологии. – 2012. – Т. 57, № 6. – С. 9-12.

97. Номенклатура лекарственных форм Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Номенклатура%20лекарственных%20форм%20%2020.02.2015%20на%20сайт.pdf> (19.05.2015)
98. О синтезе 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуоренона-9 / Л. А. Литвинова, А. В. Богатский, А. И. Грень, Г. В. Лемпарт // Доклады АН УССР. – 1976. – № 7. – С. 610-612.
99. Оценка безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата «Триазавирин» при применении у добровольцев (I фаза) // НИИ гриппа [сайт]. – 2010. – URL: www.influenza.spb.ru/science_work/clinical_tests/triazaverin_1_phase (02.05.2014).
100. Панкратова О. Г. Анализ фармацевтического рынка лекарственных средств для лечения отитов / О. Г. Панкратова, И. В. Спичак // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2010. - № 3. – С.156-158
101. Парамонов Б. А. Современные аэрозоли для лечения ожогов и ран [Электронный ресурс] / Б. А. Парамонов // Terra Medica. – 2004. – №1. – С. 23-25. – URL: www.terra-medica.spb.ru/1_2004/paramonov.htm (05.01.2014).
102. Пат. 2345080 Российская Федерация, МПК C07D 487/04 A61P 31/12. 4-(4-гидроксипентил)-6-фенил-1,2,4- триазоло(5,1-с)(1,2,4)триазин-7-он / Русинов В. Л., Чупахин О. Н., Уломский Е. Н., Чарушин В. Н., Шестакова Т. С., Лукьянова Л. С., Деев С. Л., Киселев О. И., Деева Э. Г., Русинова Л. И.; заявитель и патентообладатель Институт органического синтеза УрО РАН. – № 2007105908/04 ; Заявл. 16.02.2007 ; Опубл. 27.01.2009, М // Изобретения. Полезные модели. – 2009. – № 3, Ч. IV. – С. 1221.
103. Пат. 2343154 Российская Федерация, МПК C07D 487/04. Способ получения натриевой соли 2- метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло(5,1-с)-1,2,4-триазин-7-она, дигидрата / Чупахин О. Н., Русинов В. Л., Уломский Е. Н., Чарушин В. Н., Петров А. Ю. Киселев О. И., Артемьев Г. А. ; заявитель и патентообладатель Институт органического синтеза УрО РАН. – №

2007103791/04 ; заявл. 31.01.2007 ; опубл. 10.01.2009 // Изобретения. Полезные модели. – 2009. – № 1, Ч. III. – С. 822.

104. Пат. 2493158 Российская Федерация, МПК C07D487/04, A61K31/53 Натриевая соль 2-метил-6-фтор-1,2,4-триазоло[5,1-С]-1,2,4-триазин-7(4н)-она дигидрат, обладающая противовирусным действием / Чупахин О. Н., Русинов В. Л., Уломский Е. Н., Медведева Н. Р., Киселев О. И., Деева Э. Г., Синяшин О. Г., Мамедов В. А. ; заявитель и патентообладатель Российская Федерация, от имени которой выступает Министерство образования и науки Российской Федерации (RU). – № 2009143178/04 ; заявл. 24.11.2009 ; опубл. 27.05.2011 // Изобретения. Полезные модели. – 2013. – Бюл. № 26, Ч. 1 – С. 274.

105. Пашинян И. А. Контент-анализ как метод исследования: достоинства и ограничения [Электронный ресурс] / И. А. Пашинян // Научная периодика: проблемы и решения. – 2012. – №3. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/kontent-analiz-kak-metod-issledovaniya-dostoinstva-i-ogranicheniya> (25.06.2015).

106. Петров В. И. Противовирусные средства / В. И. Петров, Э. Б. Белан. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 244 с. – (Библиотека врача-специалиста. Терапия).

107. Поддубная И. С. Маркетинговые исследования рынка средств, используемых для профилактики и лечения остеопороза : дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.01 / Поддубная Инна Станиславовна. - Москва, 2005. – 100 с.

108. Подлужная А. А. Маркетинговые исследования лекарственных средств, используемых в дерматологии (на примере Республики Северная Осетия - Алания) : дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.01 / Подлужная Анна Александровна.- Пятигорск, 2005. – 353 с.

109. Программа для аптек: применение XYZ-анализа [Электронный ресурс]. URL: http://zakup.vl.ru/252-programma_dlya_.html (26.06.2015).

110. Проект ОФС «Аэрозоли и спреи» [Электронный ресурс]. – URL: http://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/022/517/original/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BA%D1%82_%D0%9E%D0%A4%D0%A1_%D0%

90%D1%8D%D1%80%D0%BE%D0%B7%D0%BE%D0%BB%D0%B8 %D0%B8 %D0%A1%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%B8.doc?1415802461(19.05.2015)

111. Прокофьева Л. А. Разработка методики оценки управления ассортиментом лекарственных препаратов в аптеках [Электронный ресурс] / Л. А. Прокофьева, И. А. Джупарова. URL.: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1421 (19.03.2015).

112. Промышленная технология лекарств : учеб. для студентов вузов : в 2-х т. / под ред. проф. В. И. Чуешова. – Харьков : Изд-во НФАУ, 2002. – Т. 2. – 716 с.

113. Проспективное простое слепое сравнительное плацебоконтролируемое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата «Триазавирин», капсулы 250 мг. у пациентов с диагнозом грипп, II фаза [Электронный ресурс] // НИИ гриппа. – [СПб, 2010]. – URL: www.influenza.spb.ru/science_work/clinical_tests/triazaverin_2_phase (02.05.2014).

114. Противовирусный препарат Триазавирин: от скрининга до клинической апробации / Э. Г. Деева, В. Л. Русинов, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, О. И. Киселев // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014, № 2. – С. 144-151.

115. Противовирусный эффект некоторых производных пиразолона в культуре клеток in vitro / А. С. Саратиков, В. Е. Яворовская, Т. П. Прищеп, С. К. Благерман, В. Н. Киселева, Н. Н. Ильинский, Т. А. Гичева // Фармокология и токсикология. – 1973. – Т. 36, № 1. – С. 67-73.

116. Профилактика гриппа и ОРВИ у детей [Электронный ресурс] / А. А. Знаменская, В. Л. Фомина, В. Ф. Учайкин, О. В. Кладова Т. П. Легкова, Ф. С. Харламова, Э. М. Сергеева // Лечащий врач. – 2011. – №6. – URL : www.lvrach.ru/2011/06/15435226/ (20.02.2014).

117. Проценко Ю. В. Маркетинговые исследования регионального рынка гомеопатических лекарственных средств на примере Краснодарского края : автореф. дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01 / Проценко Юлия Валентиновна. – Пятигорск, 2009. – 24 с.

118. Разработка проекта общей фармакопейной статьи «Аэрозоли» / И. П. Рудакова, В. Л. Багирова, И. А. Самылина, В. М. Павлов, О. И. Терешкина // Фармация. – 2005. – № 5. – С. 3-7.
119. Рандомизированное, сравнительное, открытое клинические исследование по изучению эффективности и безопасности препарата «Триазавирин», капсулы 250 мг при лечении пациентов с диагнозом грипп (фаза III) [Электронный ресурс] / НИИ гриппа. – [СПб, 2010]. – URL: www.influenza.spb.ru/science_work/clinical_tests/triazaverin_3_phase (02.05.2014).
120. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови : руководство для практикующих врачей / А. И. Воробьев [и др.] ; под общ. ред. А. И. Воробьева – М. : Литтерра, 2009. – 688 с. – (Рациональная фармакотерапия : сер. руководство для практикующих врачей ; Т. 20) .
121. Римантадин : инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата [Электронный ресурс]. – URL: www.grls.rosminzdrav.ru/InstrImg.aspx?idReg=8093&t=fa2d0f4f-a306-41d5-9ec0-a1b868448932&isOld=1 (20.02.2014).
122. Рудакова И.П. Проекты общих фармакопейных статей «Аэрозоли» и «Спреи» / И. П. Рудакова, И. А. Самылина, О. И. Терёшкина // Фармация. – 2009. – № 3. – С. 3-5.
123. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности : методические рекомендации. – М. : Изд-во «Спорт и Культура – 2000», 2007. – 192 с. – (Фармацевтическая промышленность).
124. Руководство ИСН «Валидация аналитических методик. Содержание и методология» Q2(R1) Гармонизированное трехстороннее руководство ИСН // Фармация. – 2008. – № 4. – С.3-10.
125. Русинов В. Л. Синтез нитропроизводных азоло[5,1-с][1,2,4]триазина / В. Л.Русинов, А. Ю.Петров, И. Я. Постовский // Химия гетероциклических соединений. – 1980. – № 9. – С.1283-1285.

126. Салтыкова Т. С. Заболеваемость гриппом и отсроченная смертность лиц старше 60 лет : дис. ... канд. мед. наук : 14.02.02 / Салтыкова Татьяна Сергеевна. – Москва, 2010. – 103 с.
127. Салтыкова Т. С. Заболеваемость гриппом и отсроченная смертность лиц старше 60 лет : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.02.02 [Электронный ресурс] / Салтыкова Татьяна Сергеевна. – Москва, 2010. – 23 с. – URL: [www.crie.ru/pdf/avtoref3\(saltykova\).pdf](http://www.crie.ru/pdf/avtoref3(saltykova).pdf) (02.05.2014).
128. Свистунова Н. В. Клинические особенности современного гриппа и сравнительный анализ эффективности противовирусной терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Свистунова Наталья Владимировна. – Москва, 2014. – 24 с.
129. Семенова Л. В. Эпидемиологические особенности современного гриппа и совершенствование тактики вакцинации населения : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.02.02 / Семенова Лилия Васильевна. – Пермь, 2012. – 24 с.
130. Сепп А. Н. Маркетинговые исследования рынка лекарственных средств, применяемых для лечения мочекаменной болезни (уролитиаза) в Ставропольском крае : автореф. дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01 / Сепп Анастасия Николаевна. – Пятигорск, 2008. – 24 с.
131. Синтез и противовирусная активность 6-нитро-7-оксо-4,7-дигидразоло(5,1-с)(1,2,4)триазинов / В. Л. Русинов, Е. Н. Уломский, О. Н. Чупахин, М. М. Зубаиров, А. Б. Капустин, Н. И. Митин, М. И. Жиравецкий, И. А. Виноград // Химико-фармацевтический журнал. – 1990. – Т. 24, № 9. – С. 41-44.
132. Смородинцева Е. А. Влияние эпидемий гриппа на смертность взрослого населения от соматических болезней на модели Санкт-Петербурга : автореф. дис. ... канд мед наук : 14.00.30 / Смородинцева Елизавета Александровна ; [НИИ гриппа РАМН]. – СПб., 2009. – 18 с.
133. Спреи: определение понятия / О. И. Терешкина, В. М. Павлов, И. П. Рудак ова, И. И.Самылина // Фармация. – 2006. – № 5. – С. 41-43.
134. Степанов Д. В. Маркетинговые исследования биологически активных добавок к пище - парафармацевтиков на фармацевтическом рынке Кавказских

Минеральных Вод : дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01 / Степанов Денис Валерьевич – Пятигорск, 2011. – с.

135. Таксономическая структура Orthomyxoviridae: современное состояние и ближайшие перспективы / М. Ю. Щелканов, И. Т. Федякина, Е. С. Прошина, Д. Н. Львов, Р. А. Пономаренко, В. М. Чумаков, Е. И. Бурцева, И. В. Галкина, Д. К. Львов // Вестник Российской Академии медицинских наук, 2011. – № 5. – С. 12–19.

136. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Свердловской области [Электронный ресурс]. – URL: http://sverdl.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/sverdl/ru/ (07.08.2014).

137. Триазавирин : инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата [Электронный ресурс]. – URL: www.grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Vnesenov_Grls\409723\IP&idReg=136534&isOld=0&fileType=jpg&pfolder=2 (20.09.2014).

138. Трофимова Е. О. Анализ рынка инфузионных растворов / Е. О. Трофимова // Фармацевтический вестник. – 1996. – № 14. – С. 14.

139. Трофимова Е. О. Обзор рынка Санкт-Петербурга / Е. О. Трофимова, А. И. Новиков // Ремедиум. – 2000. – №1-2. – С. 66-71.

140. Трофимова Е. О. Обзор фармацевтического рынка С.-Петербурга/ Е. О. Трофимова, А. И. Новиков // Фармацевтическое производство России: сб. аналитических материалов. - С.-Петербург: Фарос плюс, 2000. – С. 680-696.

141. Трофимова Е. О. Фармацевтический рынок С.-Петербурга: статистика продаж / Е. О.Трофимова, А. И. Новиков // Ремедиум Северо-Запад. – 2000. – №2. – С. 12-16.

142. Трофимова Е. О. Фармрынок Латвии: лицом к ЕС/ Е. О. Трофимова // Ремедиум. – 2001. – №7-8. – С.44-47.

143. Трофимова Е. О. Развитие аптечного рынка С.-Петербурга, 2000-2002 гг./ Е. О. Трофимова // Ремедиум Северо-Запад. – 2002. – №5-6. – С.12-17.

144. Трофимова Е. О. Методология аналитических исследований фармацевтического рынка : автореф. дис. ... док. фарм. наук : 15.00.01 / Трофимова Елена Олеговна. – Санкт-Петербург. – 2007. – 49 с.
145. Управление и экономика фармации. Раздел 2. Организация работы товаро-проводящей системы фармацевтического рынка : Учебно-методическое пособие для самостоятельной работы [Электронный ресурс]. / сост. Е. Е.Чупандин, И. В. Ручкин – Воронеж, 2011. – 75 с. URL.: http://www.pharm.vsu.ru/sources/ueft_2.pdf (15.03.2015)
146. Учебное пособие к практическим занятиям по курсу «Фармацевтическое товароведение» для студентов V курса (IX семестр) фармацевтического факультета / сост. Л. М. Ганичева, Е. Б. Сысуев, Ю. А. Мулик, Е. А. Самохина. – Волгоград, 2008. – 158 с.
147. Фармакопея США : USP 29 : Национальный формуляр : [сб. стандартов] NF 24 : в 2-х т. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – 1700 с.
148. Фармакопейная статья. ФС 42-2619-97. Вода очищенная. – Введ. 1997-03-11.
149. Фармакопейная статья. ФС 42-2620-97. Вода для инъекций. – Введ. 1997-03-11.
150. Фармакопейная статья. ФС 000279-141211. Триазавирин (субстанция). – Введ. 2011-12-14.
151. Фармацевтический рынок России : аналитический обзор рынка от DSM Group, 2014 г. май [Электронный ресурс]. – URL: www.dsm.ru/docs/analytics/spravka_may_2014.pdf (06.08.2014).
152. Фармацевтический рынок России 2013: аналитический обзор рынка от DSM Group, итоги 2013 г. [Электронный ресурс]. – URL: www.dsm.ru/docs/analytics/dsm_report2013.pdf (06.08.2014).
153. Фролов М. Ю. Методика проведения ABC/VEN-анализа [Электронный ресурс] / М. Ю. Фролов, О. Н. Барканова, О. В. Шаталова // Лекарственный вестник. – 2012. - №6(46), том 6. – С.3-6. URL:

<http://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1348045361-drugs-bulletin-2012-6-1521.pdf> (26.06.2015).

154. Характеристика гепатопротекторных лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке России / Л. В. Мошкова, Г. Д. Бараусов, В. А. Куркин, В. А. Егоров, М. А. Еремина, Л. Д. Зайцева, И. К. Петрухина // Фармация. – 1999.-№ 6. – С.23-25

155. Характеристика номенклатуры антимикробных и противовоспалительных средств для лечения заболеваний органов дыхания на Российском фармацевтическом рынке / Л. В. Мошкова, В. А. Куркин, В. А. Егоров, Е. Л. Абдулманова, Г. А. Бараусов // Фармация. – 2003. - № 1. – С.16-20.

156. Характеристика номенклатуры сердечно-сосудистых препаратов фармацевтического рынка России / Л. В. Мошкова, Г. Д. Бараусов, В. А. Куркин, В. А. Егоров, И. К. Петрухина // Фармация. – 2002. - № 4. – С.19-21.

157. Хоменко В. Ю. Маркетинговые исследования антибиотиков цефалоспоринового ряда в Ставропольском крае : автореф. дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01 / Хоменко Владимир Юрьевич. – Пятигорск, 2005. – 24 с.

158. Шаблакова А. С. Исследования по разработке и стандартизации твердых лекарственных форм противовирусного препарата Триазавирина : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 14.04.01 / Шаблакова Анна Сергеевна. – Пермь, 2013. – 25с.

159. Шлячкова С. Ю. Маркетинговые аспекты управления ассортиментом товаров аптечных организаций: автореф. дис. ... канд. экон. наук: 08.00.05 / Шлячкова Светлана Юрьевна.- Белгород, 2007. - 23с.

160. Эргоферон и Осельтамивир в лечении гриппа - результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования / А. В. Аверьянов, А. П. Бабкин, Б. Я. Барт, А. Л. Волчецкий, Е. С. Минина, О. А. Козырев, М. П. Костинов, Д. В. Петров, Е. П. Селькова, М. А. Путиловский, В. Б. Нечаев // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. Т. 57. – № 7-8. – С. 23-30.

161. Anti-influenza virus activity of peramivir in mice with single intramuscular injection / S. Bantia, C. S. Arnold, C. D. Parker, R. Upshaw, P. Chand // *Antiviral Research*. – 2006. – V. 69, № 1. – P. 39–45.
162. Antiviral activity of arbidol, a broad-spectrum drug for use against respiratory viruses, varies according to test conditions / M. J. Brooks, E. I. Burtseva, P. J. Ellery, G. A. Marsh, A. M. Lew, A. N. Slepushkin, S. M. Crowe, G. A. Tannock // *Journal of Medical Virology*. – 2012. – V. 84, № 1. – P. 170–181.
163. Antiviral activity of alpha-methyl-l-adamantane methylamine hydrochloride / A. Tsunada, H. F. Maasab, K. W. Cochran, W. C. Eveland // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1965. V. 4. – P. 553-560.
164. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // *Recommendations and Reports*. – 2011. – V. 60, № 1. – P. 1-24.
165. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion / Y. S. Boriskin, I. A. Leneva, E. I. Pecheur, S. J. Polyak // *Current Medicinal Chemistry*. – 2008. – V. 15, № 10. – P. 997–1005.
166. BCX-1812 (RWJ-270201): discovery of a novel, highly potent, orally active, and selective influenza neuraminidase inhibitor through structure-based drug design / Y. S. Babu, P. Chand, S. Bantia, P. Kotian, A. Dehghani, Y. El-Kattan, T. H. Lin, T. L. Hutchison, A. J. Elliott, C. D. Parker, S. L. Ananth, L. L. Horn, G. W. Laver, J. A. Montgomery. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2000. – V. 43, № 19. – P. 3482-3486.
167. Biology Daily Zidovudine [Electronic resource]. – URL: www.biologydaily.com/biology/Zidovudine (20.02.2014).
168. Birnkrant D. The emergency use authorization of peramivir for treatment of 2009 H1N1 influenza / D. Birnkrant, E. Cox // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – V. 361, № 361. – P. 2204–2207.
169. Boriskin Y. S. Arbidol: a broad-spectrum antiviral that inhibits acute and chronic HCV infection / Y. S. Boriskin, E. I. Pecheur, S. J. Polyak // *Virology Journal*. – 2006. – V. 3. – P. 56.

170. British Pharmacopoeia. – L., 2009. – V.III. – 10952 p.
171. Brooks M. J. Antiviral chemotherapeutic agents against respiratory viruses: where are we now and what's in the pipeline? / M. J. Brooks, J. J. Sasadeusz, G. A. Tannock // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2004. – V. 10, № 3. – P. 197–203.
172. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol / I. A. Leneva, R. J. Russell Y. S. Boriskin, A. J. Hay // *Antiviral Research*. – 2009. – V. 81, № 2. – P.132-140.
173. Comparison of the anti-influenza virus activity of RWJ-270201 with those of oseltamivir and zanamivir / S. Bantia, C. D Parker, S. L. Ananth, L. L Horn, K. Andries, P. Chand, P. L .Kotian, A. Dehghani, Y. El-Kattan, T. Lin, T. L Hutchison, J. A. Montgomery, D. L. Kellog, Y. S. Babu // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2001. – V. 45, № 4. – P. 1162–1167.
174. Comparison of elderly people's technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomised controlled trial / P. Diggory, C. Fernandez, A. Humphrey, V. Jones, M. Murphy // *British Medical Journal*. – 2001. – V. 322. – P. 577–579.
175. CS-8958, a prodrug of the new neuraminidase inhibitor R-125489, shows long-acting anti-influenza virus activity / M. Yamashita, T. Tomozawa, M. Kakuta, A. Tokumitsu, H. Nasu, S. Kubo // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2009. – V. 53, № 1. – P. 186-192.
176. Davies B. E. Pharmacokinetics of oseltamivir: an oral antiviral for the treatment and prophylaxis of influenza in diverse populations / B. E. Davies // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2010. – V. 65, Suppl. 2. – P. ii5–ii10.
177. Efficacy and tolerability of the oral neuraminidase inhibitor peramivir in experimental human influenza: randomized, controlled trials for prophylaxis and treatment / L. Barroso, J. Treanor, L. Gubareva, F. G. Hayden // *Antiviral Therapy*. – V. 10, № 8. – P. 901-910.
178. Efficacy of single intravenous injection of peramivir against influenza B virus infection in ferrets and cynomolgus macaques / M. Kitano, Y. Itoh, M. Kodama, H.

- Ishigaki, M. Nakayama, H. Ishida, K. Baba, T. Noda, K. Sato, Y. Nihashi, T. Kanazu, R. Yoshida, R. Torii, A. Sato, K. Ogasawara // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2011, V. 55, № 11. – P. 4961–4970.
179. Efficacy and safety of intravenous peramivir for treatment of seasonal influenza virus infection / S. Kohno, H. Kida, M. Mizuguchi, J. Shimada, J.S.-C. S. Group // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2010, V. 54, № 11. – P. 4568–4574.
180. Emery W. O. Researches on Organic Periodides. II. Periodides of Antipyrine, Iodoantipyrine and Pyramidone / W. O. Emery, S. Palkin // *Journal of the American Chemical Society*. – 1916. – V. 38, № 10. – P. 2166–2181.
181. FDA, 2011. Relenza (zanamivir) information [Electronic resource]. – URL: [www.fda.gov/drugs/drugsafety/Postmarket Drug Safety Information for Patientsand Providers /ucm183783.htm](http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm183783.htm) (20.02.2014)
182. Ferraris O. Sensitivity of influenza viruses to zanamivir and oseltamivir: a study performed on viruses circulating in France prior to the introduction of neuraminidase inhibitors in clinical practice / O. Ferraris, N. Kessler, B. Lina // *Antiviral Research*. – 2005. – V. 68, № 1. – P. 43–48.
183. First International Symposium on influenza and other respiratory viruses: summary and overview / L. Kaiser, R. B. Couch, G. J. Galasso, W. P. Glezen, R. G. Webster, P. F. Wright, F. G. Hayden // *Antiviral Research*. – 1999. – V. 42, № 3. – P. 149–176.
184. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2014 [Electronic resource]. – URL: www.whooc.no/filearchive/publications/2014_guidelines.pdf (30.07.2014).
185. He G. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802 / G. He, J. Massarella, P. Ward // *Clinical Pharmacokinetics*. – 1999. – V. 37, № 6. – P. 471–484.
186. High levels of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses and interim guidelines for use of antiviral agents-United States, 2005–06 influenza season. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2006. – V. 55, № 2. – P. 44–46.

187. Injectable peramivir mitigates disease and promotes survival in ferrets and mice infected with the highly virulent influenza virus, A/Vietnam/1203/04 (H5N1) / N. E. Yun, N. S. Linde, M. A. Zacks, I. G. Barr, A. C. Hurt, J. N. Smith, N. Dziuba, M. R. Holbrook, L. Zhang, J. M. Kilpatrick, C. S. Arnold, S. Paessler // *Virology*. – 2008. – V. 374, № 1. – P.198–209.
188. Inhibition of neuraminidase activity by derivatives of 2-deoxy-2,3-dehydro-N-acetylneuraminic acid / P. Meindl, G. Bodo, P. Palese, J. Schulman, H. Tuppy // *Virology*. – 1974. – V. 58, № 2. – P. 457–463.
189. Intramuscularly administered neuraminidase inhibitor peramivir is effective against lethal H5N1 influenza virus in mice / D. A. Boltz, N. A. Ilyushina, C. S. Arnold, Y. S. Babu, R. G. Webster, E. A. Govorkova // *Antiviral Research*. – 2008. – V. 80, № 2. – P. 150–157.
190. In vitro antiviral activity of arbidol against Chikungunya virus and characteristics of a selected resistant mutant / I. Delogu, B. Pastorino, C. Baronti, A. Nougai-rede, E. Bonnet, X. Lamballerie // *Antiviral Research*. – 2011. – V. 90, № 3. – P. 99–107.
191. In vivo influenza virus-inhibitory effects of the cyclopentane neuraminidase inhibitor RWJ-270201 / R. W. Sidwell, D. F. Smee, J. H. Huffman, D. L. Barnard, K. W. Bailey, J. D. Morrey, Y. Babu // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2001. – V. 45, № 3. – P.749–757.
192. Ison M. G. Influenza, including the novel H1N1, in organ transplant patients / M. G. Ison // *Current Opinion in Infectious Diseases*. – 2010. – V. 23, № 4. – P. 365–373.
193. Krueger R. F. Tilorone hydrochloride: an orally active antiviral agent / R. F. Krueger, G. D. Mayer // *Science*. – 1970. – V. 169, № 3951. – P. 1213-1234 .
194. Ligon B. L. Avian influenza virus H5N1: a review of its history and information regarding its potential to cause the next pandemic / B. L. Ligon // *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*. – 2005. – N. 16, № 4. – P. 326–335.
195. Main achievements of the lab in the development of new antivirals [Electronic resource] // *Research Institute of Influenza*. – URL:

http://www.influenza.spb.ru/en/organization_structure/laboratory_of_molecular_antiviral_hemotherapy/research_and_development_of_antivirals (04.01.2014).

196. Multidrug resistant 2009 A/H1N1 influenza clinical isolate with a neuraminidase I223R mutation retains its virulence and transmissibility in ferrets / E. Vries, E. J. Kroeze, K. J. Stittelaar, M. Linster, A. Linden, E. J. A. Schrauwen, L. M. Leijten, G. Amerongen, M. Schutten, T. Kuiken, A. D. M. E. Osterhaus, R. A. M. Fouchier, C. A. B. Boucher, S. Herfst // PLoS Pathogens. – 2011. – V.7, № 9. – P.e1002276.
197. Oral administration of a prodrug of the influenza virus neuraminidase inhibitor GS4071 protects mice and ferrets against influenza infection / D. B. Mendel, C. Y. Tai, P. A. Escarpe, W. Li, R. W. Sidwell, J. H. Huffman, C. Sweet, K. J. Jakeman, J. Merson, S. A. Lacy, W. Lew, M. A. Williams, L. Zhang, M. S. Chen, N. Bischofberger, C. U. Kim // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1988, V. 42, № 3. – 640-646.
198. Oral administration of cyclopentane neuraminidase inhibitors protects ferrets against influenza virus infection / C. Sweet, K. J. Jakeman, K. Bush, D. C. Wagaman, L. A. McKown, A. J. Streeter, D. Desai-Krieger, P. Chand, Y. S. Babu, // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2002. – V. 46, № 4. – P. 996–1004.
199. Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis-North Carolina // MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2009. – V. 58, № 35. – P. 969–972.
200. Peng, A.W. Direct measurement of the anti-influenza agent zanamivir in the respiratory tract following inhalation / A. W. Peng, S. Milleri, D. S. Stein // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2000. – V. 44, № 7. – P. 1974–1976.
201. Pizzorno A. Influenza drug resistance / A. Pizzorno, Y. Abed, G. Boivin // Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. – 2011, V. 32, № 4. – P. 409 –422.
202. Rabinovich S. Treatment of influenza. The therapeutic efficacy of rimantadine HCL in a naturally occurring influenza A2 outbreak / S. Rabinovich, J. T. Baldini, R. Bannister // American Journal of Medical Sciences. – 1969. – V. 257, № 5. – P. 328—335.

203. Safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous oseltamivir: single and multiple dose phase I studies in healthy volunteers / B. J. Brennan, B. Davies, G. Cirrincione-Dall, P. N. Morcos, A. Beryozkina, C. Chappey, P. Aceves Baldy, S. Lennon-Chrimes, C. R. Rayner // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2012. – V. 56, № 9. – P. 4729-4737.
204. Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use / R. Dutkowski, B. Thakrar, E. Froehlich, P. Suter, C. Oo, P. Ward // *Drug Safety*. – 2003. – V. 26, № 1. – P. 787–801.
205. Snacken R. Managing Influenza in Primary Care / R. Snacken // *Disease Management and Health Outcomes*. – 2000. – V. 8, № 2. – P. 79-85.
206. Structure-activity relationship studies of novel carbocyclic influenza neuraminidase inhibitors / C. U. Kim, W. Lew, M. A. Williams, H. Wu, L. Zhang, X. Chen, P. A. Escarpe, D. B. Mendel, W. G. Laver, R. C. Stevens // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1998. – 41, № 14. – P. 2451–2460.
207. Study of Rimantadine in the USSR: A Review of the Literature / D. M. Zlydnikov, O. I. Kubar, T. P. Kovaleva, L. E. Kamforin // *Clinical Infectious Diseases*. – 1981. – V. 3, № 3. – P. 408-421.
208. Sugaya N. Widespread use of neuraminidase inhibitors in Japan / N. Sugaya // *Journal of Infection and Chemotherapy*. – 2011, V. 17, № 5. – P. 595–601.
209. Surveillance for neuraminidase inhibitor resistance among human influenza A and B viruses circulating worldwide from 2004 to 2008 / T. G. Sheu, V. M. Deyde, M. Okomo-Adhiambo, R. J. Garten, X. Xu, R. A. Bright, E. N. Butler, T. R. Wallis, A. I. Klimov, L. V. Gubareva // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2008. – V. 52, № 9. – P. 3284–3292.
210. Tilorone as an interferon inducer / Z. V. Ermol'eva, L. E. Korneeva, G. I. Balezina, O. V. Nikolaeva, I. S. Gvazava // *Antibiotiki*. – 1973. – V. 18, № 6. – P. 517-520.
211. Tilorone hydrochloride: human toxicity and interferon stimulation / H. E. Kaufman, Y. M. Centifanto, E. D. Ellison, D. C. Brown // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. – 1971. – V. 137, № 1. – P. 357-60.

212. Thompson W. W. Influenza – associated hospitalizations in the United States / W. W. Thompson, D. K. Shay, E. Weintraub, L. Brammer, C. B. Bridges, N. J. Cox, K. Fukuda // JAMA: Journal of the American Medical Association. – 2004. – V. 292. – № 11. – P.1333–1340.
213. Togo Y. Studies on Induced Influenza in Man I. Double-Blind Studies Designed to Assess Prophylactic Efficacy of Amantadine Hydrochloride Against A2/Rockville/1/65 Strain / Y.Togo, R. B. Hornick, A. T. Dawkins / Journal of the American Medical Association. – 1968. – V. 203, № 13. – P. 1089-1094.
214. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses [Electronic resource] // World Health Organization. – 2010. – URL: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/ (15.02.2014).
215. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків : PIPEГ, 2001. – 556 с.

Благодарность. Автор выражает благодарность своим научным руководителям: д.фарм.н., профессору А.Ю. Петрову и д.фарм.н., доценту О.А. Мельниковой за всестороннюю помощь в написании работы; д.фарм.н., профессору М.В. Гаврилину за помощь в разработке и валидации методики количественного определения триазавирина в фармацевтической композиции с использованием метода ВЭЖХ; к.х.н., доценту В.А. Зырянову, к.фарм.н, старшему преподавателю А.Л. Петрову, д.фарм.н., профессору Э.Ф. Степановой, д.м.н., профессору А.В. Слободенюку, генеральному директору аптечной сети ЕМУП «Здоровье» г.Екатеринбурга С.В. Софронову за рецензирование работы и высказанные замечания и пожелания; главному эпидемиологу Свердловской области И.И. Базите, к.м.н., начальнику отдела надзора на транспорте и санитарной охраны территории Управления Роспотребнадзора по Свердловской области Н.Л. Струину за предоставленные статистические материалы по заболеваемости гриппом и ОРВИ; к.фарм.н, заместителю начальника отдела организации контроля объемов и качества медицинской помощи в системе ОМС ТФОМС Свердловской области В.Я. Панюшеву за предоставленную информацию; главному врачу МАУ ГКБ №40 г.Екатеринбурга А.И. Прудкову, первому заместителю главного врача М.В. Налеснику за предоставленный доступ к архиву.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Основные исторические этапы разработки противовирусных лекарственных препаратов

Таблица 1.1 – Исторические этапы разработки противовирусных лекарственных препаратов [37, 65, 75, 92, 94, 98, 115, 116, 160, 161-214]

Период	Группа препаратов /лекарственный препарат (МНН и ТН)	Показания, механизм действия, ограничения при приеме	Ученые, которые занимались разработкой, доклиническими и клиническими исследованиями
Кон.40-х. начало 50-х.	МНН: тиосемикарбазон ТН: Тиоацетазон растворимый (Тибон), Тиоацетазона таблетки, Тиоцетазон (Тибон)	Механизм действия: бактериостатическая активность. Ограничения при приеме: высокая токсичность	Г. Домагк
50-е гг.	МНН: метисазон	Показания: оспа	
1957 г.	внедрена система интерферона - система белков с универсально широким спектром антивирусной активности.		А. Айзекс Ж. Линдеманном
1959 г.	МНН: идоксуридин ТН: Керецид, Офтан-IDU	Показания: герпетические кератиты	
60-е годы	производные адамантана МНН: амантадин и римантадин		
1963 г. до 1975 г.	МНН: римантадин ТН: Ремантадин, Римантадин, Римантадина гидрохлорид, Орвирем, комбинированный препарат, содержащий римантадин Ан-ГриКапс максима, Римантадин-ФПО и др.	Показания: профилактика гриппа и его лечение на ранних этапах. Ограничения при приеме: резистентностью (устойчивостью) вирусов к препаратам	учёные под руководством Уильяма Причарда синтезировали (1963 г.), доклинические исследования (1965 г.), в 1968 году под руководством Серджио Рабиновича в Университете Айовы проводились клинические исследования; в 1969 г. в СССР учеными под руководством Яниса Полиса и Илзе Грава в Рижском институте органической химии разработана собственная методика синтеза; 1968-1975 гг. проводились клинические исследования на базе НИИ гриппа г.Санкт-Петербурга.
1964 г. до 1985 г.	МНН: Зидовудин ТН: Ретровир, Тимазид, Зидовирин, Виро-Зет, Зидо-Эйч и другие, а также комбинированные препараты: Тризивир, Комбивир.	Показания: антиретровирусная терапия (лечение ВИЧ)	Л.Ногowitz впервые синтезировал данное вещество (1964 г.), которое изначально предполагалось использовать для лечения рака; клинические исследования (1985 г.) показали активность его в лечении ВИЧ
70-80-е гг.	Группа «Аналоги тилорона»		Впервые синтез аналогов тилорона был осуществлен

	ТН: Амиксин, Лавомакс и др.		в Америке в 70-е гг. ; 70-80-е активное развитие получило данное направление по созданию препаратов на основе тилорона; 1971 г. первые клинические исследования (З.В. Ермольева); в 1975 г. Физико-химическом институте АН УССР Литвинова Л.А. с сотрудниками был осуществлен синтез данного вещества.
70-е гг.	МНН: йодофеназон ТН: йодантипирин	Показания: лечение клещевого энцефалита	в СССР в 70-е годы был осуществлен синтез; доклинические исследования (1973 г.), клинические исследования (кон.90-х. гг.)
80-е гг.	МНН: ацикловир ТН: Ацикловир, Герпетад, Гервиракс, Зовиракс, Виролекс, Валтрекс и др.	Показания: герпетические поражения различной локализации	аналог нуклеинового фрагмента ДНК
80-е гг.	МНН: Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир ТН: Арбидол	Показания: лечение и профилактика гриппа и ОРВИ Механизм действия: ингибитор слияния.	Синтезирован учеными под руководством академика РАМН Р.Г. Глушкова во ВНИХФИ; клинические исследования проводились одновременно во Всесоюзном Научно-исследовательском институте гриппа и НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера в Ленинграде, а также в НИИ вирусологии имени Ивановского в г.Москве. Данные исследования показали эффективность в лечении гриппа.
1989 г. начало 90-х гг.	МНН: занамивир ТН: Реленза МНН: осельтамивира фосфат ТН: Тамифлю	Показания: лечение и профилактика гриппа. Механизм действия: ингибиторы нейраминидазы.	Занамивир был синтезирован впервые в мире под руководством Mark von Itzstein в Victorian College of Pharmacy, Monash University при сотрудничестве с CSIRO и учеными из Glaxo (Великобритания), позднее появился осельтамивира фосфат.
2010 г.	МНН: Peramivir МНН: Laninamivir	Показания: лечение гриппа. Механизм действия: ингибиторы нейраминидазы.	Синтезированы в Японии препараты, относящиеся к новому поколению ингибиторов нейраминидазы. В России не зарегистрированы.
2000-е гг.	ТН: Эргоферон	Показания: лечение и профилактика гриппа и ОРВИ.	Клинические исследования, проведенные Аверьяновым А.В. с соавторами, показали эффективность препарата.
2000-е гг.	ТН: Кагоцел	Показания: лечение и профилактика гриппа и ОРВИ.	
2010-е гг.	МНН: амизон	Данный препарат разрешен к применению на Украине в качестве противовоспалительного, противовирусного и жаропонижающего средства.	Синтезирован в Институте фармакологии и токсикологии АМН Украины; клинические исследования проводились в НИИ гриппа

Классификации противовирусных лекарственных препаратов по различным признакам

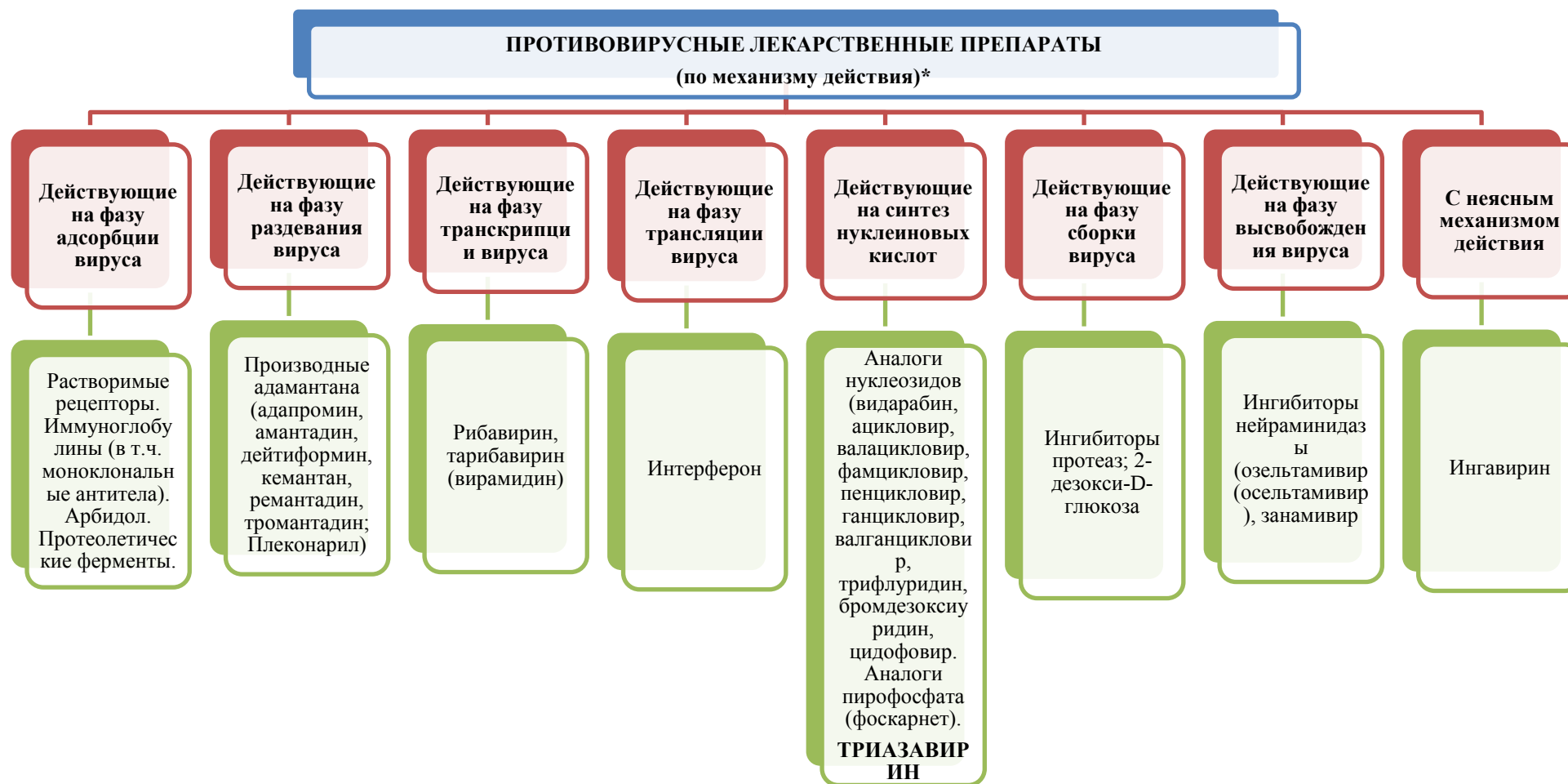


Рисунок 2.1 – Классификация противовирусных лекарственных препаратов по механизму действия

* Петров В. И. Противовирусные средства / В. И. Петров, Э. Б. Белан. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С.14 – (Библиотека врача-специалиста. Терапия).



Рисунок 2.2 – Клиническая классификация противовирусных лекарственных препаратов

* Петров В. И. Противовирусные средства / В. И. Петров, Э. Б. Белан. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С.13 – (Библиотека врача-специалиста. Терапия).

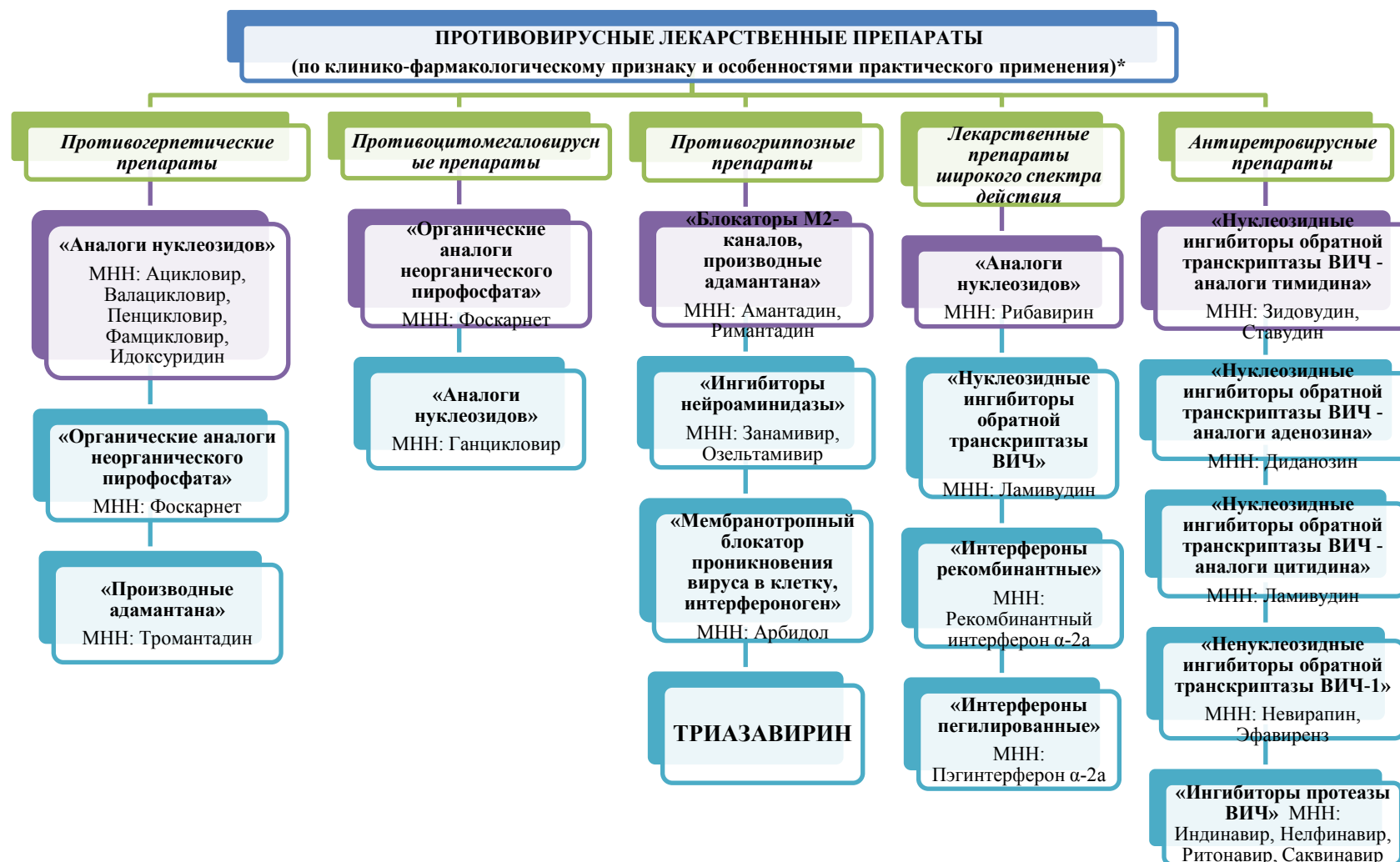


Рисунок 2.3 – Классификация противовирусных лекарственных препаратов в соответствии с клинко-фармакологическими характеристиками и особенностями практического применения

* Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови : руководство для практикующих врачей / А. И. Воробьев [и др.] ; под общ. ред. А. И. Воробьева – М. : Литтерра, 2009. – 688 с. – (Рациональная фармакотерапия : сер. руководство для практикующих врачей ; Т. 20)

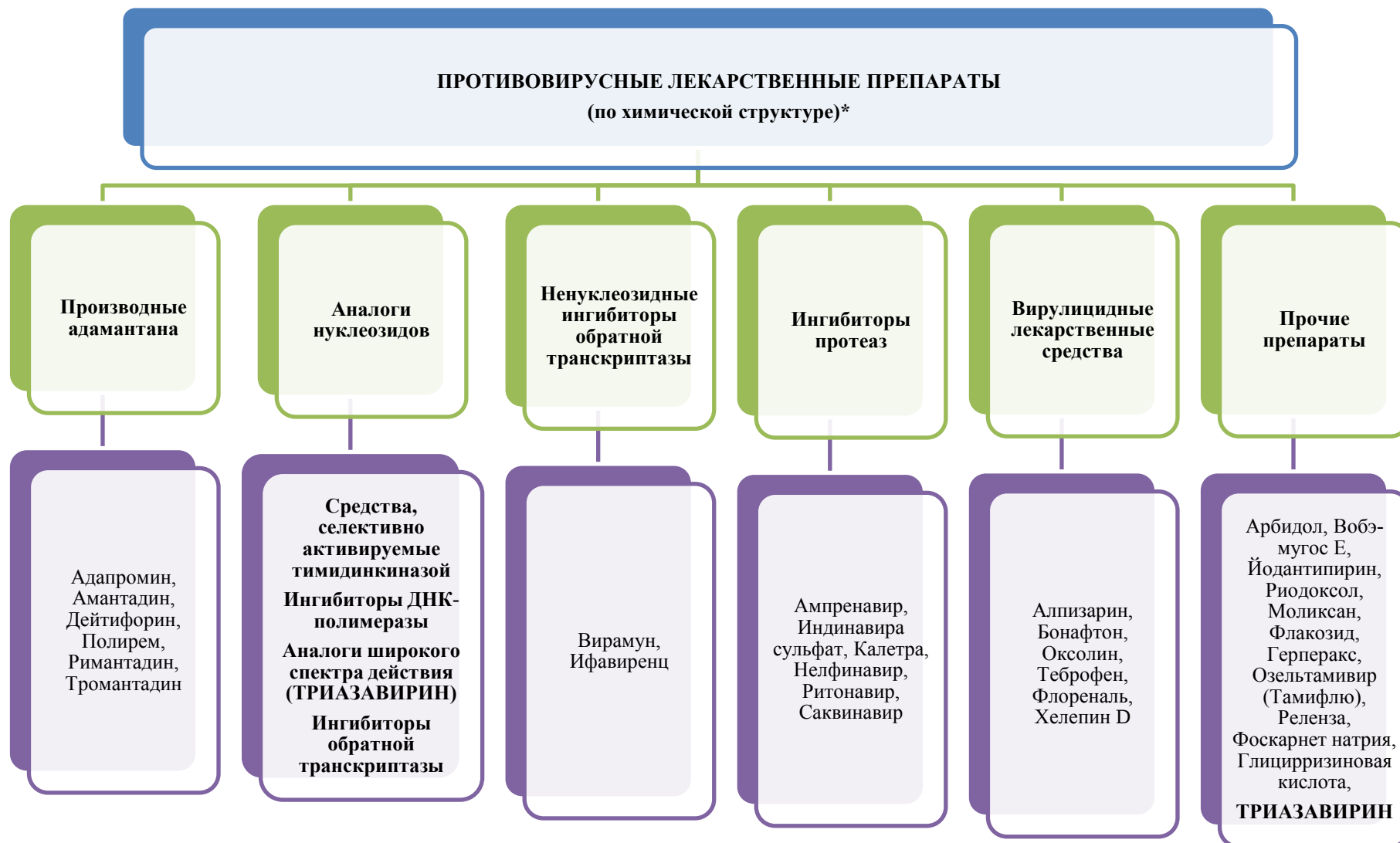


Рисунок 2.4 – Классификация противовирусных лекарственных препаратов по химической структуре

* Ершов Ф. И. Антивирусные препараты : справочник / Ф. И. Ершов. – 2-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 312 с.



Рисунок 2.5 – Классификация противовирусных лекарственных препаратов по химической структуре

* Дьячкова С. Я. Противовирусные средства : учеб.-метод. пособие для фармац. фак. вузов РФ / С. Я. Дьячкова, В. А. Николаевский . – Воронеж : Воронежский государственный университет, 2008. – 149 с.

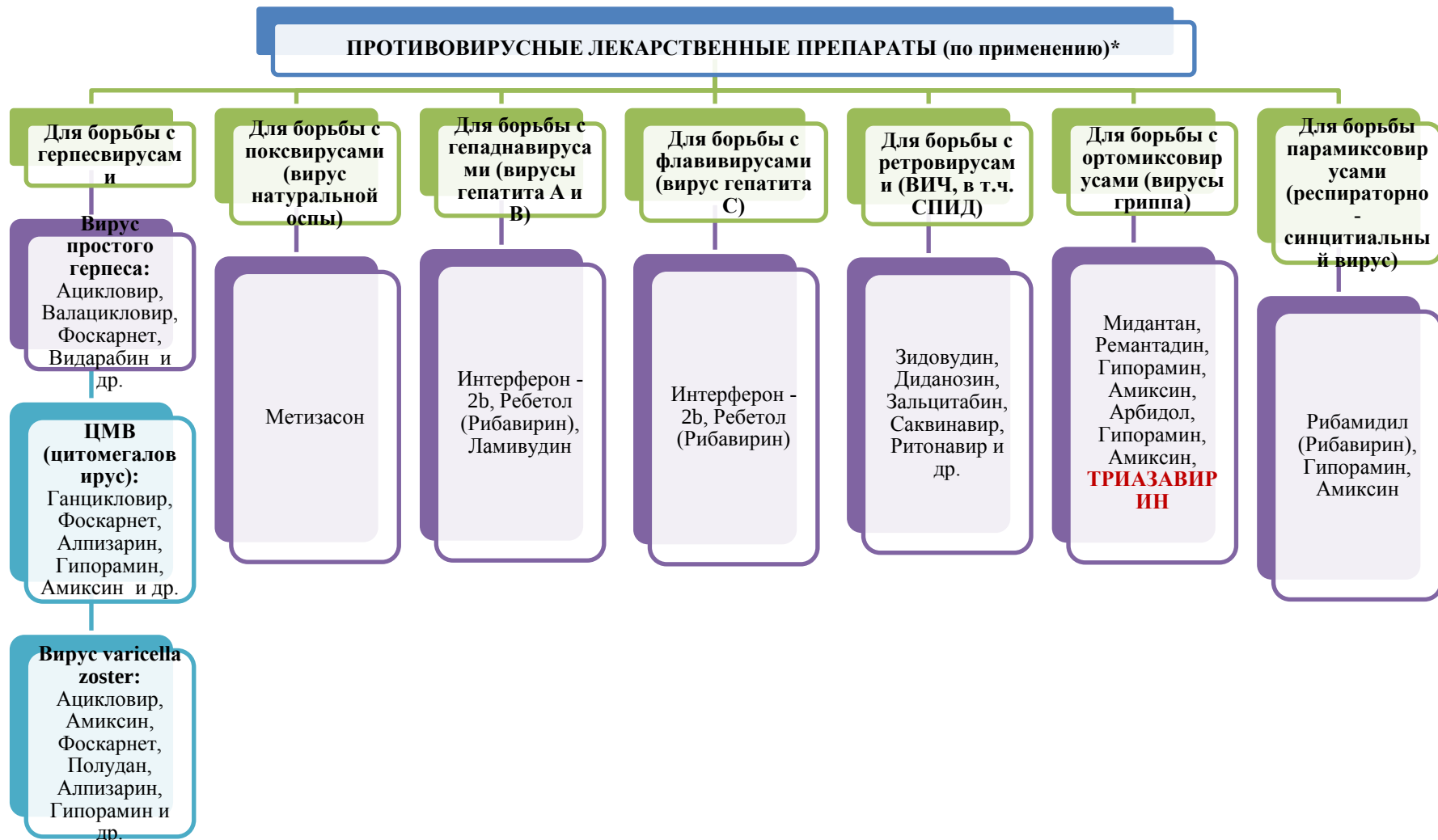


Рисунок 2.6 – Классификация противовирусных лекарственных препаратов по применению

* Дьячкова С. Я. Противовирусные средства : учеб.-метод. пособие для фармац. фак. вузов РФ / С. Я. Дьячкова, В. А. Николаевский . – Воронеж : Воронежский государственный университет, 2008. – 149 с.



Рисунок 2.7 – Классификация противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ

* Киселев О. И. Химиопрепараты и химиотерапия гриппа / О. И. Киселев. – СПб. : Росток, 2012. – 272 с.



Рисунок 2.8 – Классификация противовирусных лекарственных препаратов в соответствии с их лекарственными мишенями и механизмом действия

* Киселев О. И. Химиопрепараты и химиотерапия гриппа / О. И. Киселев. – СПб. : Росток, 2012. – 272 с.

Классификации аэродисперсных лекарственных форм по различным признакам

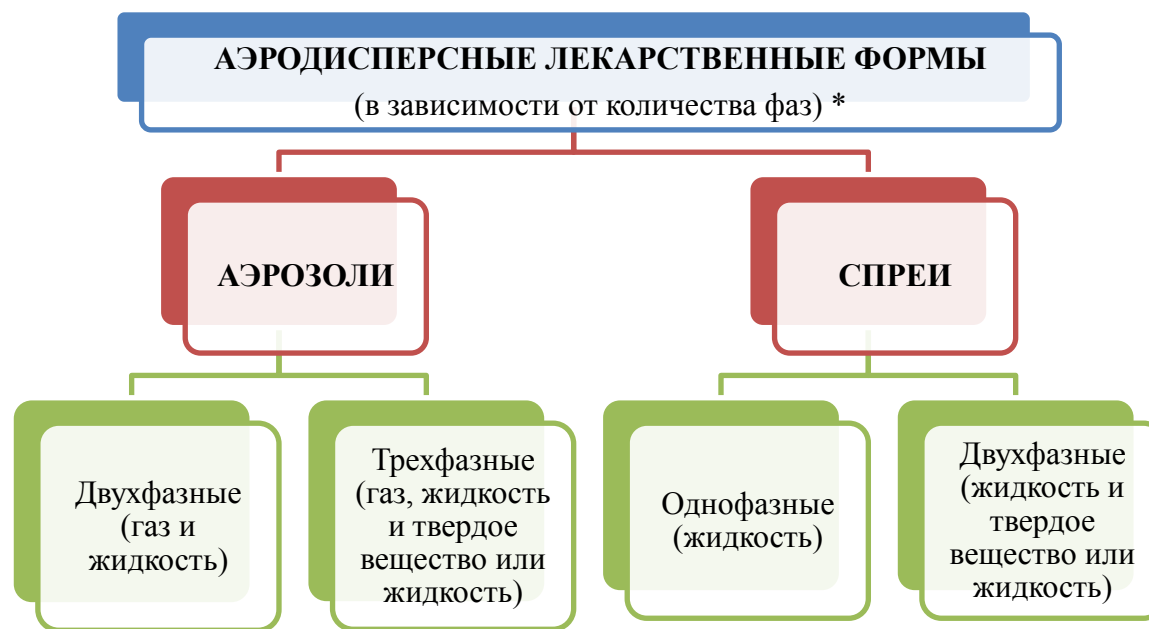


Рисунок 3.1 – Классификация аэродисперсных лекарственных форм в зависимости от количества фаз

*Проект ОФС «Аэрозоли и спреи» [Электронный ресурс]. – URL: [http://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/022/517/original/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BA%D1%82_%D0%9E%D0%A4%D0%A1_%D0%90%D1%8D%D1%80%D0%BE%D0%B7%D0%BE%D0%BB%D0%B8_%D0%B8_%D0%A1%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%B8.doc?1415802461\(19.05.2015\)](http://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/022/517/original/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BA%D1%82_%D0%9E%D0%A4%D0%A1_%D0%90%D1%8D%D1%80%D0%BE%D0%B7%D0%BE%D0%BB%D0%B8_%D0%B8_%D0%A1%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%B8.doc?1415802461(19.05.2015))

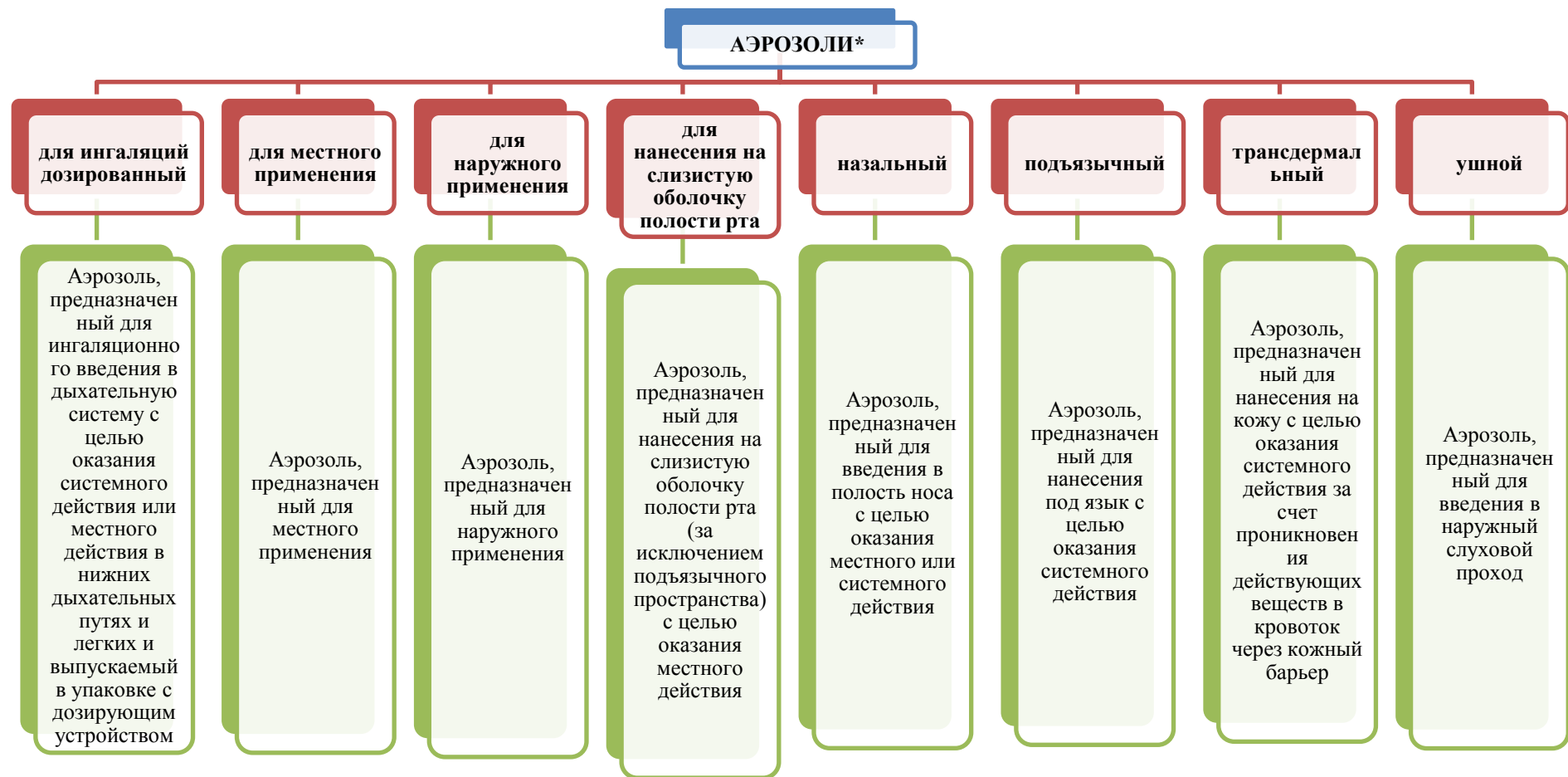


Рисунок 3.2 - Классификация аэрозолей в зависимости от использования в медицинской практике

*Номенклатура лекарственных форм Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]. – URL:

<http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Номенклатура%20лекарственных%20форм%20%2020.02.2015%20на%20сайт.pdf>
(19.05.2015)



Рисунок 3.3 - Классификация спреев в зависимости от использования в медицинской практике

*Номенклатура лекарственных форм Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Номенклатура%20лекарственных%20форм%20%2020.02.2015%20на%20сайт.pdf> (19.05.2015)

Результаты анализа подгрупп входящих в группу «J05A Противовирусные препараты прямого действия»

Подгруппа J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды включает в себя следующие лекарственные средства: Ацикловир, Рибавирин, Ганцикловир, Фамцикловир.

Ассортимент лекарственных средств подгруппы «J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды» по МНН (Международным непатентованным наименованиям), Торговым наименованием, Фирмам-производителям, Странам производителям, Формам выпуска и Датах государственной регистрации представлен в таблице 4.1.

Таблица 4.1- J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды

МНН	Торговые наименования	Дозировка	Фирма производитель	Страна производитель	Форма выпуска	Дата государственной регистрации
Ацикловир 58 ЛП/ 11 Фармацевтических субстанций	Ацикловир	5%	Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга ОАО	Россия	мазь для наружного применения	31.07.2008
	Ацикловир	5%	Центрально-Европейская Фармацевтическая Компания ЗАО	Россия	мазь для наружного применения	31.03.2006
	Герпетад	200 мг 400 мг 800 мг	ТАД Фарма ГмбХ	Германия	таблетки диспергируемые	30.12.2005
	Герпетад	5%	ТАД Фарма ГмбХ	Германия	крем для наружного применения	30.12.2005
	Гервиракс	5%	Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга ОАО	Россия	крем для наружного применения	30.07.2007
	Ацикловир	5%	Мапичем АГ	Швейцария	мазь для местного и наружного применения	30.06.2009
	Зовиракс	30 мг/г	Вэлком Фаундейшен Лтд	Великобритания	мазь глазная	29.12.2008
	Зовиракс	250 мг	ГлаксоСмитКляйн Трейдинг ЗАО	Россия	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий	29.12.2008
	Ацикловир	5%	Алтайвитамины ЗАО	Россия	мазь для наружного применения	29.12.2008
	Ацикловир	----	Чжэцзян Чериотир Фармасьюттикал Ко.Лтд	Китай	субстанция-порошок	29.12.2006
	Ацикловир	200 мг	Йодиллия-Фарм ООО	Россия	таблетки	29.12.2006
	Виролекс	250 мг	КРКА, д.д., Ново место	Словения	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий	28.02.2008
	Ацикловир	3%	Синтез ОАО	Россия	мазь глазная	27.05.2010

Валтрекс	500 мг	ГлаксоСмитК- ляйн Фармасьют икалз С.А.	Польша	таблетки покрытые оболочкой	27.04.2009
Ацикловир	----	Чжецзян Жебей Фармасьютикал Ко.Лтд	Китай	субстанция-порошок	27.03.2008
Зовиракс	5%	ГлаксоСмитК- ляйн Консьюмер Хелскер	Велико- британия	крем для наружного применения	25.12.2007
Ацикловир	200 мг	Оболенское - фармацевтиче- ское предпри- ятие ЗАО	Россия	таблетки	25.11.2005
Валацикло- вира гидро- хлорид	----	Чжецзян Черио- тир Фармасьют икал Ко.Лтд	Китай	субстанция-порошок	25.03.2009
Ацикловир- Акри	5%	Акрихин ХФК ОАО	Россия	мазь для наружного применения	24.04.2008
Ацикловир- Акри	200 мг 400 мг	Акрихин ХФК ОАО	Россия	таблетки	24.03.2010
Ацикловир- Тева	250 мг	Тева Фармацев- тические Пред- приятия Лтд	Велико- британия	лиофилизат для при- готовления раствора для инфузий	23.08.2004
Ацикловир	200 мг	Озон ООО	Россия	таблетки	23.07.2008
Виролекс	3%	КРКА, д.д., Ново место	Словения	мазь глазная	20.06.2008
Ацикловир	----	Чемо Иберика С.А.	Испания	субстанция-порошок	19.11.2008
Виролекс	5%	КРКА, д.д., Ново место	Словения	крем для наружного применения	19.05.2008
Ацикловир	200 мг	Татхимфармпре- параты ОАО	Россия	таблетки	19.02.2010
Герперакс	200 мг	Микро Лабс Ли- митед	Индия	таблетки	18.01.2008
Ацикlostад	200 мг 400 мг 800 мг	ШТАДА Арц- наймиттель АГ	Германия	таблетки	17.11.2006
Ацикlostад	50 мг/г	ШТАДА Арц- наймиттель АГ	Германия	крем для наружного применения	17.11.2006
Виворакс	200 мг	Кадила Фар- масьютикалз Лимитед	Индия	таблетки	17.10.2008
Ацикловир	200 мг	Северная звезда ЗАО	Россия	таблетки	17.10.2007
Валацикло- вира гидро- хлорид	----	Технология ле- карств ООО	Россия	субстанция-порошок	17.03.2010
Ацикловир	----	АЗТ Производ- ственно- коммерческая ассоциация ЗАО	Россия	субстанция-порошок	17.03.2008
Зовиракс	200 мг	ГлаксоСмитК- ляйн Трейдинг ЗАО	Россия	таблетки	16.10.2008
Валацикло- вира гидро- хлорид	----	ЗАО "Вертекс"	Россия	субстанция-порошок	16.02.2011
Ацигерпин	250 мг	Лайфсорс Хелт- кэр	Индия	порошок для приго- товления раствора для инфузий	15.03.2005
Ацикловир	200 мг	Нижфарм ОАО	Россия	таблетки	14.10.2008

	Виролекс	200 мг	КРКА, д.д., Ново место	Словения	таблетки	14.03.2008
	Валацикло- вир-OBL	500 мг	Закрытое акцио- нерное общество «Фармацевтиче- ское предпри- ятие «Оболен- ское» (ЗАО «ФП «Оболенское»))	Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой	13.11.2009
	Провирсан	200 мг	ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.	Чешская Республи- ка	таблетки	12.12.2008
	Ацикловир	5%	Вертекс ЗАО	Россия	мазь для наружного применения	12.05.2010
	Ацикловир	200 мг	Вифитех ЗАО	Россия	таблетки	11.11.2004
	Ацикловир	5%	Синтез ОАО	Россия	мазь для наружного применения	11.09.2008
	Ацикловир- АКОС	200 мг	Синтез ОАО	Россия	таблетки	11.09.2008
	Ацикловир	400 мг	Озон ООО	Россия	таблетки	11.08.2008
	Виворакс	5%	Кадила Фар- масьютикалз Лимитед	Индия	крем для наружного применения	11.03.2009
	Герперакс	5%	Микро Лабс Ли- митед	Индия	мазь для наружного применения	11.02.2008
	Ацикловир- Ферейн	5%	Брынцалов-А ЗАО	Россия	крем для наружного применения	10.10.2008
	Ацикловир	200 мг	АВВА РУС ОАО	Россия	таблетки	09.06.2010
	Ацикловир	200 мг	ОАО "Ирбит- ский химфарм- завод"	Россия	таблетки	09.02.2011
	Ацикловир Гексал	5%	Гексал АГ	Германия	крем для наружного применения	07.12.2007
	Медовир	250 мг	Медокеми Лтд	Кипр	порошок для приго- товления раствора для инфузий	07.12.2007
	Ацикловир Белупо	5%	БЕЛУПО, Ле- карства и косме- тика д.д.	Хорватия	крем для наружного применения	07.11.2007
	Ацикловир Белупо	400 мг	БЕЛУПО, Ле- карства и косме- тика д.д.	Хорватия	таблетки покрытые пленочной оболочкой	07.11.2007
	Ацикловир форте	400 мг	Оболенское - фармацевтиче- ское предпри- ятие ЗАО	Россия	таблетки	07.09.2009
	Ацикловир	----	Чжэцзян Чэн И Фармасьютикал Ко.Лтд	Китай	субстанция-порошок	07.08.2008
	Ацикловир	----	Фита Лайн ООО	Россия	субстанция-порошок	07.07.2006
	Ацигерпин	5%	Лайфсорс Хелт- кэр	Индия	крем для наружного применения	06.10.2006
	Ацикловир	200 мг	Валента Фарма- цевтика ОАО	Россия	таблетки	06.07.2010
	Ацикловир	5%	Нижфарм ОАО	Россия	мазь для наружного применения	06.02.2009
	Ацикловир	5%	Белмедпрепара- ты РУП	Республи- ка Бела- русь	мазь для наружного применения	05.11.2009
	Ацикловир	5%	Федеральное государственное	Россия	мазь для наружного применения	05.08.2011

			унитарное предприятие "Муромский приборостроительный завод" (ФГУП "МПЗ")			
	Ацикловир	5%	Муромский приборостроительный завод ФГУП	Россия	мазь для наружного применения	05.05.2006
	Ацикловир	5%	АЗТ Фарма К.Б. ООО	Россия	мазь для местного и наружного применения	05.03.2009
	Ацикловир	----	Ченгде Миакл Фармасаутикал Ко.Лтд	Китай	субстанция-порошок	02.08.2007
	Валацикло- вир	500 мг	Технология ле- карств ООО	Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой	02.04.2010
	Ацикловир	----	Озон ООО	Россия	субстанция-порошок	01.07.2010
	Ацикловир	5%	Татхимфармпре- параты ОАО	Россия	мазь для наружного применения	01.06.2010
	Ацикловир	5%	ООО "Озон"	Россия	мазь для наружного и местного применения	01.03.2011
	69					
Рибавирин 25ЛП / 5 Фармацевти- ческих суб- станций	Рибавирин	200 мг	Вертекс ЗАО	Россия	капсулы	31.08.2010
	Рибавирин	----	Вертекс ЗАО	Россия	субстанция-порошок	30.07.2010
	Рибавирин	200 мг	Канонфарма продакшн ЗАО	Россия	таблетки	29.12.2006
	Рибавирин	200 мг	Пранафарм ООО	Россия	таблетки	29.07.2010
	Рибавирин- ФПО	200 мг	Закрытое акцио- нерное общество «Фармацевтиче- ское предпри- ятие «Оболен- ское» (ЗАО «ФП «Оболенское»)	Россия	таблетки	28.07.2011
	Рибавирин Медуна	200 мг	Медуна Арзней- мител ГмбХ	Германия	капсулы	28.07.2006
	Рибавирин	----	Гуилин ЭйчЮ- эйСан Фармась- ютикал Ко.Лтд	Китай	субстанция-порошок	28.03.2008
	Ребетол	200 мг	Шеринг-Плау Лабо Н.В.	Бельгия	капсулы	24.12.2009
	Рибавин	100 мг 200 мг	Люпин Лтд	Индия	капсулы	24.03.2009
	Рибавирин- Верте	200 мг	Вертекс ЗАО	Россия	капсулы	22.04.2005
	Рибавирин	200 мг	Северная звезда ЗАО	Россия	капсулы	21.07.2010
	Рибавирин	----	Джинан Минг- син Фармасью- тикал Ко.Лтд	Китай	субстанция-порошок	21.05.2009
	Рибамидил	200 мг	Биофарма ЗАО	Россия	таблетки	20.06.2008
	Веро- Рибавирин	200 мг	Верофарм ОАО	Россия	капсулы	19.11.2007
	Рибавирин- ЛЭНС	200 мг	Лэнс-Фарм ООО [пос.Горки-10]	Россия	капсулы	19.05.2004
	Виразол	100 мг/мл	Ай Си Эн Фар- масьютикалз Швейцария Лтд	Швейца- рия	концентрат для при- готовления раствора для инфузий	18.02.2004
	Девирс®	7.500%	ЗАО "Вертекс"	Россия	крем для наружного применения	16.02.2011

	Веро-Рибавирин	100 мг/мл	Верофарм ОАО	Россия	концентрат для приготовления раствора для инфузий	15.09.2006
	Рибавирин	200 мг	Озон ООО	Россия	капсулы	15.08.2007
	Рибапег	200 мг	Макиз-Фарма ЗАО	Россия	капсулы	15.07.2009
	Рибапег	200 мг	Макиз-Фарма ЗАО	Россия	таблетки	15.07.2009
	Виразол®	100 мг/мл	МЕДА Фармасьютикалс Швейцария ГмбХ	Швейцария	концентрат для приготовления раствора для инфузий	15.02.2011
	Рибавирин	----	Активный Компонент ЗАО	Россия	субстанция-порошок	14.03.2008
	Рибавирин	200 мг	ЗАО "Фармпроект"	Россия	капсулы	13.01.2011
	Арвирон	200 мг	Российский кардиологический научно-производственный комплекс ГУ-филиал Экспериментальное производство медико-биологических препаратов	Россия	капсулы	12.04.2004
	Рибавирин	----	Ченгде Миракл Фармсеутикал Ко.Лтд	Китай	субстанция-порошок	11.07.2007
	Рибавирин-ФПО	200 мг	Оболенское - фармацевтическое предприятие ЗАО	Россия	капсулы	11.05.2010
	Рибавирин-ФПО	200 мг	Оболенское - фармацевтическое предприятие ЗАО	Россия	таблетки	10.03.2006
	Триворин	200 мг 400 мг	Тева Фармацевтические Предприятия Лтд	Израиль	капсулы	05.07.2010
	Рибавирин	200 мг	Валента Фармацевтика ОАО	Россия	таблетки	04.02.2010
	30					
Ганцикловир	Цимевен	500 мг	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд	Швейцария	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий	13.11.2009
1ЛП / 0 Фармацевтических субстанций	1					
Фамцикловир	Фамвир	125 мг 250 мг 500 мг	Новартис Фарма АГ	Швейцария	таблетки покрытые оболочкой	05.10.2009
1ЛП / 0 Фармацевтических субстанций	1					
4	101					

Источник: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (по состоянию на 22.09.2011г.)

Общий ассортимент подгруппы «J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды» представлен 4 действующими веществами по МНН (Международным непатентованным наименованиям), 101 Торговым наименованием, 61 фирмами-производителями, 15 странами производителями, 7 формами выпуска.

В результате анализа данной подгруппы по странам производителям было установлено, что наибольший удельный вес занимает отечественный производитель (58,4%), а наименьший – зарубежный производитель (41,6%), представленный 14 странами, в т.ч.: Германия (14,29%), Швейцария (11,90%), Великобритания (7,14%), Китай (19,06%), Словения (9,52%), Польша (2,38%), Испания (2,38%), Индия (16,67%), Чешская Республика (2,38%), Республика Беларусь (2,38%), Кипр (2,38%), Хорватия (4,76%), Бельгия (2,38%), Израиль (2,38%).

Среди зарубежных производителей подгруппы «J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды» наибольший удельный вес приходится на Китай (19,05%), Индию (16,67%), Германию (14,29%), а наименьший удельный вес на другие страны (Швейцария, Великобритания, Словения, Польша, Испания и др.).

Анализ данной подгруппы по формам выпуска показал, что она представлена следующими формами: мази (17,82%), таблетки (32,67%), крема (10,89%), лиофилизаты (5,94%), капсулы (13,86%), концентраты (2,98%), субстанции (15,84%).

Анализ подгруппы по фирмам производителям показал, что данная подгруппа представлена 61 фирмами производителями, среди которых наибольший удельный вес приходится на российские фирмы (50,82%), а наименьший – на зарубежные фирмы (49,18%).

Анализ дат государственной регистрации лекарственных препаратов подгруппы «J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды» показал, что за период 2004 -2011 гг. зарегистрировано 85 лекарственных препаратов, в т.ч.: 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011 гг. зарегистрировано 4,71% (4ЛП), 7,06% (6ЛП), 11,76% (10ЛП), 10,59% (9ЛП), 24,71% (21ЛП), 16,47% (14ЛП), 16,47% (14ЛП), 8,24% (7ЛП) соответственно и 16 фармацевтических субстанций, в т.ч.: 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011 гг. зарегистрировано 12,50% (2 Фармацевтические субстанции), 12,50% (2 Фармацевтические субстанции), 37,50% (6 Фармацевтических субстанций), 12,50% (2 Фармацевтические субстанции), 18,75% (3 Фармацевтические субстанции), 6,25% (1 Фармацевтическая субстанция) соответственно.

Подгруппа J05AC Циклические амины включает в себя одно лекарственное средство: Римантадин.

Ассортимент лекарственных средств подгруппы «J05AC Циклические амины» по МНН (Международным непатентованным наименованиям), Торговым на-

именованием, Фирмам-производителям, Странам производителям, Формами выпуска и Датам государственной регистрации представлен в таблице 4.2.

Таблица 4.2 - J05AC Циклические амины

МНН	Торговые наименования	Дозировка	Фирма производитель	Страна производитель	Форма выпуска	Дата государственной регистрации
Римантадин 15ЛП / 3 Фармацевтических субстанций	Ремантадин	50 мг	Розфарм ООО	Россия	таблетки	29.12.2006
	Римантадин	50 мг	Дальхимфарм ОАО	Россия	таблетки	29.12.2006
	Римантадин	50 мг	Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО [Томск, пр.Ленина]	Россия	таблетки	29.12.2006
	Римантадин	50 мг	Татхимфармпрепараты ОАО	Россия	таблетки	29.12.2006
	Ремантадин	50 мг	Олайнфарм АО	Латвия	таблетки	24.03.2009
	Римантадин	50 мг	Московский эндокринный завод ФГУП	Россия	таблетки	23.07.2008
	Римантадин	50 мг	Марбиофарм ОАО	Россия	таблетки	22.12.2006
	Римантадина гидрохлорид	----	Чжецзян Апелоа Кангю Фармацевтикал Ко.Лтд	Китай	субстанция-порошок	21.07.2008
	Римантадина гидрохлорид	----	Чжецзян Кангю Фармацевтикал Ко.Лтд	Китай	субстанция-порошок	21.07.2008
	Римантадин	----	Ирбитский ХФЗ ОАО	Россия	субстанция	20.03.2009
	Орвирем	2 мг/мл	Корпорация Олифен ЗАО	Россия	сироп [для детей]	20.03.2008
	АнГриКапс максима (Парацетамол + Римантадин + Аскорбиновая кислота + Лоратадин + Рутозид + Кальция карбонат &)	-----	УП «Минскинтеркапс»	Республика Беларусь	капсулы	17.02.2011
	Римантадин-ФПО	50 мг	Оболенское - фармацевтическое предприятие ЗАО	Россия	таблетки	14.08.2008
	Римантадин-СТИ	50 мг	Ирбитский ХФЗ ОАО	Россия	таблетки	13.11.2009
	Римантадин	50 мг	Еврофарм ЗАО	Россия	таблетки	08.08.2008
	Ремантадин	50 мг	Эн.Си.Фарм ООО	Россия	таблетки	07.07.2010
	Римантадин	50 мг	Биосинтез ОАО	Россия	таблетки	07.04.2009
	Римантадин	50 мг	Мосхимфармпрепараты им.Н.А.Семашко ОАО	Россия	таблетки	02.07.2010
	18					

Источник: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (по состоянию на 22.09.2011г.)

Общий ассортимент подгруппы «J05AC Циклические амины» представлен 1 действующим веществом по МНН (Международным непатентованным наименованием).

нованиям), 18 Торговыми наименованиями, 2 Дозировками, 17 фирмами-производителями, 4 странами производителями, 4 формами выпуска.

В результате анализа данной подгруппы по странам производителям было установлено, что наибольший удельный вес занимает отечественный производитель (77,78%), а наименьший – зарубежный производитель (22,22%), представленный 3 странами: Латвия, Китай, Республика Беларусь.

Среди зарубежных производителей подгруппы «J05AC Циклические амины» наибольший удельный вес приходится на Китай (50,00%), а наименьший – на Латвию (25,00%) и Республику Беларусь (25,00%).

Кроме того, был проведен анализ по странам производителям в зависимости от формы выпуска. В результате проведенного анализа было установлено, что лекарственные препараты данной подгруппы представлены 3 странами: Россия (86,66%), Латвия (6,67%), Республика Беларусь (6,67%), а фармацевтические субстанции представлены 2 странами: Россия (33,33%) и Китай (66,67%).

Анализ данной подгруппы по формам выпуска показал, что наибольший удельный вес занимают таблетки (72,22%) и субстанции (16,67%), а наименьший удельный вес приходится на капсулы (5,55%) и сиропы (5,55%). Также было установлено, что данная подгруппа представлена как монокомпонентными лекарственными препаратами 93,33% (14ЛП), так и комбинированными лекарственными препаратами 6,67% (1ЛП).

Анализ лекарственных форм по дозировкам показал, что таблетки представлены одной дозировкой – 50 мг, сиропы также представлены одной дозировкой - 2 мг/мл.

Анализ подгруппы по фирмам производителям показал, что данная подгруппа представлена 17 фирмами производителями, среди которых наибольший удельный вес приходится на российские фирмы (76,47%), а наименьший – на зарубежные фирмы (23,53%).

Анализ дат государственной регистрации лекарственных препаратов подгруппы «J05AC Циклические амины» показал, что за период 2006-2011 гг. зарегистрировано 15 лекарственных препаратов, в т.ч.: 2006, 2008, 2009, 2010, 2011 гг. зарегистрировано 33,33% (5ЛП), 26,67% (4ЛП), 20,00% (3ЛП), 13,33% (2ЛП), 6,67% (1ЛП) соответственно и 3 фармацевтических субстанции, в т.ч.: 2008, 2009 гг. зарегистрировано 66,67% (2 Фармацевтические субстанции) и 33,33% (1 Фармацевтическая субстанция) соответственно.

Подгруппа J05AE HIV-протеиназы ингибиторы включает в себя следующие лекарственные средства: Индинавир, Ритонавир, Нелфинавир, Фосампренавир, Атазанавир, Дарунавир, Комбинированный лекарственный препарат, содержащий в своем составе Лопинавир и Ритонавир.

Ассортимент лекарственных средств подгруппы «J05AE HIV-протеиназы ингибиторы» по МНН (Международным непатентованным наименованиям), Торговым наименованием, Фирмам-производителям, Странам производителям, Формами выпуска и Датами государственной регистрации представлен в таблице 4.3.

Таблица 4.3 - J05AE HIV-протеиназы ингибиторы

МНН	Торговые наименования	Дозировка	Фирма производитель	Страна производитель	Форма выпуска	Дата государственной регистрации
Индинавир 1ЛП / 0 Фармацевтических субстанций	Криксиван	200 мг 400 мг	Мерк Шарп и Доум Б.В.	Нидерланды	капсулы	09.04.2008
	1					
Ритонавир 2ЛП / 0 Фармацевтических субстанций	Норвир	100 мг	Эбботт Лэбораториз Лимитед	Великобритания	капсулы мягкие	29.02.2008
	Ритонавир-100	100 мг	Хетеро Драгс Лимитед	Индия	капсулы	24.11.2011
	2					
Нелфинавир 3ЛП / 0 Фармацевтических субстанций	Вирасепт	250 мг	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд	Швейцария	таблетки покрытые оболочкой	24.03.2006
	Вирасепт	250 мг	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд	Швейцария	таблетки покрытые оболочкой	01.09.2008
	Вирасепт	50 мг/г	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд	Швейцария	порошок для приема внутрь	01.09.2008
	3					
Фосампренавир 2ЛП / 0 Фармацевтических субстанций	Телзир	50 мг/мл	ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед	Великобритания	суспензия для приема внутрь	30.06.2010
	Телзир	700 мг	ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед	Великобритания	таблетки покрытые оболочкой	30.06.2010
	2					
Атазанавир 1ЛП / 0 Фармацевтических субстанций	Реатаз	150 мг 200 мг	Бристол-Майерс Сквибб Компани	США	капсулы	26.01.2010
	1					
Дарунавир 2ЛП / 0 Фармацевтических субстанций	Презиста	300 мг	Янссен Фармацевтика Н.В.	Бельгия	таблетки покрытые пленочной оболочкой	22.09.2006
	Презиста	400 мг 600 мг	Джонсон & Джонсон ООО	Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой	15.05.2009
	2					
Комбинированный лекарственный	Калетра®	100 мг + 25 мг	Эбботт ГмбХ и Ко.КГ	Германия	таблетки покрытые пленочной	28.12.2010

препарат (Лопина- вир+Ритонав ир)	Калетра	80 мг+20 мг/мл	Эбботт Лэбо- раториз Лтд	Великобритания	оболочкой раствор для приема внутри	21.01.2008
	Калетра	133.3 мг+33.3 мг	Эбботт Лэбо- раториз Лтд	Великобритания	капсулы	18.01.2008
	Калетра	200 мг+50 мг	Эбботт ГмбХ и Ко.КГ	Германия	таблетки покрытые пленочной оболочкой	11.02.2008
	4					

Источник: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (по состоянию на 22.09.2011г.)

Общий ассортимент подгруппы «J05AE HIV-протеиназы ингибиторы» представлен 6 действующими веществами по МНН (Международным непатентованным наименованиям), 15 Торговыми наименованиями, 12 Дозировками, 10 фирмами-производителями, 8 странами производителями, 5 формами выпуска.

В результате анализа данной подгруппы по странам производителям было установлено, что наименьший удельный вес занимает отечественный производитель (6,67%), а наибольший – зарубежный производитель (93,33%), представленный 7 странами, в т.ч.: Нидерланды (7,14%), Великобритания (35,71%), Индия (7,14%), Швейцария (21,43%), США (7,14%), Бельгия (7,14%), Германия (14,30%).

Среди зарубежных производителей подгруппы «J05AE HIV-протеиназы ингибиторы» наибольший удельный вес приходится на Великобританию (35,71%), Швейцарию (21,43%), Германию (14,30%), а наименьший – на Нидерланды, Индию, США, Бельгию (по 7,14%).

Анализ данной подгруппы по формам выпуска показал, что наибольший удельный вес занимают таблетки (46,67%) и капсулы (33,32%), а наименьший удельный вес имеют порошки, суспензии, растворы (по 6,67%).

Анализ дат государственной регистрации лекарственных препаратов подгруппы «J05AE HIV-протеиназы ингибиторы» показал, что за период 2006-2011 гг. зарегистрировано 15 лекарственных препаратов, в т.ч.: 2006, 2008, 2009, 2010, 2011 гг. зарегистрировано 13,33% (2ЛП), 46,67% (7ЛП), 6,67% (1ЛП), 26,66% (4ЛП), 6,67% (1ЛП) соответственно.

Подгруппа J05AF Нуклеозиды и нуклеотиды - ингибиторы обратной транскриптазы включает в себя следующие лекарственные средства: Зидовудин, Диданозин, Ставудин, Ламивудин, Абакавир, Тенофовир, Энтекавир, Телбивудин, Комбинированный лекарственный препарат, содержащий в своем составе Абпкавир и Ламивудин, Комбинированный лекарственный препарат, содержащий в своем составе Абакавир, Ламивудин и Зидовудин), Комбинированный лекарственный препарат содержащий в своем составе Ламивудин и Зидовудин.

Ассортимент лекарственных средств подгруппы «J05AF Нуклеозиды и нуклеотиды - ингибиторы обратной транскриптазы» по МНН (Международным непатентованным наименованиям), Торговым наименованием, Фирмам-производителям, Странам производителям, Формами выпуска и Датами государственной регистрации представлен в таблице 4.4.

Таблица 4.4 - J05AF Нуклеозиды и нуклеотиды - ингибиторы обратной транскриптазы

МНН	Торговые наименования	Дозировка	Фирма производитель	Страна производитель	Форма выпуска	Дата государственной регистрации
Зидовудин 12ЛП / 3 Фармацевтических субстанций	Ретровир®	50 мг / 5 мл	ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед	Великобритания	раствор для приема внутрь	31.05.2010
	Тимазид	100 мг 200 мг	АЗТ Фарма К.Б. ООО	Россия	капсулы	28.10.2009
	Ретровир®	50 мг / 5 мл	ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед	Великобритания	раствор для приема внутрь	28.05.2009
	Зидовудин	100 мг	Оболенское - фармацевтическое предприятие ЗАО	Россия	капсулы	27.07.2010
	Зидовирин	100 мг	Верофарм ОАО	Россия	капсулы	25.08.2006
	Ретровир	10 мг/мл	ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед	Великобритания	раствор для инфузий	19.12.2008
	Зидовудин	---	Матрикс Лабораториз Лимитед	Индия	субстанция-порошок	17.06.2008
	Зидовудин	300 мг	АК ОО «АУРО-БИНДО ФАРМА ЛИМИТЕД» (Индия) Московское представительство	Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой	14.02.2011
	Виро-Зет	300 мг	Ранбакси Лабораториз Лимитед	Индия	таблетки покрытые пленочной оболочкой	13.08.2009
	Тимазид	----	АЗТ Производственно-коммерческая ассоциация ЗАО	Россия	субстанция-порошок	12.12.2008
	Ретровир	100 мг	ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед	Великобритания	капсулы	10.09.2008
	Зидовудин	----	Диалогфарма ООО	Россия	субстанция-порошок	09.11.2009
	Азидотимидин	100 мг	Биофарма ЗАО	Россия	капсулы	09.06.2010
	Зидовудин-Ферейн	100 мг	Брынцалов-А ЗАО	Россия	капсулы	09.06.2009
	Зидо-Эйч	300 мг	Хетеро Драгс Лимитед	Индия	таблетки покрытые оболочкой	01.09.2006
	15					
Диданозин	Видекс®	250 мг 125 мг	ООО "Бристол-Майерс Сквибб"	США	капсулы кишечнорастворимые	22.04.2011

5ЛП / 0 Фарма- цевтиче- ских суб- станций		400 мг			римые	
	Видекс	250 мг 400 мг 200 мг 125 мг	Бристол-Майерс Сквибб	Франция	капсулы	19.01.2006
	Видекс	100 мг	Бристол-Майерс Сквибб	Франция	таблетки жева- тельные или для пригото- вления суспен- зии для приема внутри	19.01.2006
	Видекс®	250 мг 125 мг 400 мг	ООО "Бристол- Майерс Сквибб"	США	капсулы ки- шечнораство- римые	12.05.2011
	Видекс	2 г	Бристол-Майерс Сквибб Компани	США	порошок для приготовления раствора для приема внутри [для детей]	07.05.2008
	5					
8ЛП / 2 Фарма- цевтиче- ских суб- станций	Зерит	1 мг/мл	Бристол-Майерс Сквибб	Франция	порошок для приготовления раствора для приема внутри	30.04.2009
	Ставудин	----	Диалогфарма ООО	Россия	субстанция- порошок	28.10.2009
	Зерит	30 мг 40 мг	Бристол-Майерс Сквибб	Франция	капсулы	24.03.2009
	Ставудин	30 мг 40 мг	Оболenskое - фармацевтическое предприятие ЗАО	Россия	капсулы	21.07.2010
	Актастав	30 мг	Актавис Групп АО	Исландия	капсулы	21.03.2008
	Актастав	40 мг	Актавис Групп АО	Исландия	капсулы	17.03.2006
	Веро- Ставудин	30 мг	Верофарм ОАО	Россия	капсулы	14.08.2008
	Ставудин	---	Астрикс Лабора- ториз Лимитед	Индия	субстанция- порошок	13.11.2009
	Стаг	30 мг 40 мг	Хетеро Драгс Ли- митед	Индия	капсулы	13.01.2006
	Стаг	30 мг 40 мг	Хетеро Драгс Ли- митед	Индия	капсулы	09.03.2011
	10					
4ЛП / 0 Фарма- цевтиче- ских суб- станций	Зеффикс	100 мг	ГлаксоСмитКляйн Трейдинг ЗАО	Россия	таблетки по- крытые обо- лочкой	24.06.2010
	ЭпивирТри- ТиСи	10 мг/мл	ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед	Великобрита- ния	раствор для приема внутри	22.07.2009
	Эпивир®	150 мг	ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед	Великобрита- ния	таблетки по- крытые пле- ночной обо- лочкой	11.12.2008
	Эпивир Три- ТиСи	150 мг	Глаксо Оперэй- шенс Великобри- тания Лтд	Великобрита- ния	таблетки по- крытые обо- лочкой	07.05.2008
	4					
Абака- вир	Зиаген	300 мг	ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед	Великобрита- ния	таблетки по- крытые обо- лочкой	24.06.2010

2ЛП / 0 Фармацевтических субстанций	Зиаген	20 мг/мл	ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед	Великобритания	раствор для приема внутрь	05.05.2010
	2					
Тенофовир 1ЛП / 0 Фармацевтических субстанций	Тенофовир	300 мг	Хетеро Драгс Лимитед	Индия	таблетки покрытые пленочной оболочкой	30.03.2010
	1					
Энтекавир 1ЛП / 0 Фармацевтических субстанций	Бараклюд	0.5 мг 1 мг	Бристол-Майерс Сквибб Компани	США	таблетки покрытые пленочной оболочкой	10.04.2007
	1					
Телбивудин 1ЛП / 0 Фармацевтических субстанций	Себиво	600 мг	Новартис Фарма АГ	Швейцария	таблетки покрытые пленочной оболочкой	21.05.2007
	1					
Комбинированный лекарственный препарат (Абакавир + Ламивудин)	<u>Кивекса</u>	600 мг+300 мг	ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед	Великобритания	таблетки покрытые пленочной оболочкой	28.05.2007
Комбинированный лекарственный препарат (Абакавир+Ламивудин+Зидовудин)	Тризивир	300 мг + 150 мг + 300 мг	ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед	Великобритания	таблетки покрытые оболочкой	25.05.2009
Комбинированный лекарственный препарат (Ламивудин+Зидовудин)	Комбивир	300 мг+150 мг, 150 мг + 300 мг	ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед	Великобритания	таблетки покрытые оболочкой	13.11.2009

Источник: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (по состоянию на 22.09.2011г.)

Общий ассортимент подгруппы «J05AF Нуклеозиды и нуклеотиды — ингибиторы обратной транскриптазы» представлен 8 действующими веществами по МНН (Международным непатентованным наименованиям), 42 Торговыми наименованиями, 21 Дозировкой, 20 фирмами-производителями, 7 странами производителями, 5 формами выпуска.

В результате анализа данной подгруппы по странам производителям было установлено, что наибольший удельный вес занимает зарубежный производитель (71,43%), а наименьший — отечественный производитель (28,57%). Зарубежный производитель представлен 6 странами: Великобритания (40,00%), Индия (23,33%), США (13,33%), Франция (13,33%), Исландия (6,67%), Швейцария (3,33%).

Среди зарубежных производителей подгруппы «J05AF Нуклеозиды и нуклеотиды — ингибиторы обратной транскриптазы» наибольший удельный вес приходится на Великобританию (40,00%), а наименьший — на Швейцарию (3,33%).

Анализ данной подгруппы по формам выпуска показал, что она представлена 5 формами выпуска и наибольший удельный вес занимают капсулы (38,09%) и таблетки (33,33%), а наименьший удельный вес имеют растворы (11,90%), субстанции (11,90%) и порошки (4,76%). Также было установлено, что данная подгруппа представлена как монокомпонентными лекарственными препаратами 91,89% (34ЛП), так и комбинированными лекарственными препаратами 8,11% (3ЛП).

Анализ дат государственной регистрации лекарственных препаратов подгруппы «J05AF Нуклеозиды и нуклеотиды — ингибиторы обратной транскриптазы» показал, что за период 2006-2011 гг. зарегистрировано 37 лекарственных препаратов, в т.ч.: 2006 , 2007, 2008, 2009, 2010, 2011 гг. зарегистрировано 18,92% (7ЛП), 8,12% (3ЛП), 18,92% (7ЛП), 21,62% (8ЛП), 21,62% (8ЛП), 10,81% (4ЛП) соответственно и 5 фармацевтических субстанций, в т.ч.: 2008, 2009 гг. зарегистрировано 40,00% (2 фармацевтические субстанции), 60,00% (3 фармацевтические субстанции) соответственно.

Подгруппа J05AG Ненуклеозиды - ингибиторы обратной транскриптазы включает в себя 2 лекарственных средства: Невирапин и Эфавиренз (таблица 6).

Ассортимент лекарственных средств подгруппы «J05AG Ненуклеозиды - ингибиторы обратной транскриптазы» по МНН (Международным непатентованным наименованиям), Торговым наименованием, Фирмам-производителям, Странам производителям, Формами выпуска и Датам государственной регистрации представлен в таблице 4.5.

Таблица 4.5 - J05AG Ненуклеозиды - ингибиторы обратной транскриптазы

МНН	Торговые наименования	Дозировка	Фирма производитель	Страна производитель	Форма выпуска	Дата государственной регистрации
Невирапин 3ЛП / 1 Фармацевтическая субстанций	Вирамун	50 мг 5 мл	Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ	Германия	суспензия для приема внутрь	23.09.2005
	Невирапин	200 мг	Хетеро Драгс Лимитед	Индия	таблетки	09.04.2010
	Вирамун	200 мг	Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ	Германия	таблетки	05.11.2009
	Невирапин	----	ООО "Диалогфарма"	Россия	субстанция	08.07.2011
	4					
Эфавиренз 4ЛП / 0 Фармацевтических субстанций	Стокрин	200 мг	Мерк Шарп и Доум Б.В.	Нидерланды	таблетки покрытые пленочной оболочкой	29.09.2008
	Стокрин	600 мг	Мерк Шарп и Доум Б.В.	Нидерланды	таблетки покрытые оболочкой	23.12.2005
	Стокрин	600 мг	Мерк Шарп и Доум Б.В.	Нидерланды	таблетки покрытые пленочной оболочкой	20.05.2011
	Стокрин	100 мг 200 мг 50 мг	Мерк Шарп и Доум Б.В.	Нидерланды	капсулы	16.12.2005
	4					
Итого	8					

Источник: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (по состоянию на 22.09.2011г.)

Общий ассортимент подгруппы «J05AG Ненуклеозиды - ингибиторы обратной транскриптазы» представлен 2 действующими веществами по МНН (Международным непатентованным наименованиям), 8 Торговыми наименованиями, 5 Дозировками, 4 фирмами-производителями, 4 странами производителями, 4 формами выпуска.

В результате анализа данной подгруппы по странам производителям было установлено, что наименьший удельный вес занимает отечественный производитель (12,5%), а наибольший – зарубежный производитель (87,5%), представленный 3 странами, в т.ч.: Германия (28,57%), Индия (14,29%), Нидерланды (57,14%).

Среди зарубежных производителей подгруппы «J05AG Ненуклеозиды - ингибиторы обратной транскриптазы» наибольший удельный вес приходится на Нидерланды (57,14%), а наименьший – на Индию (14,29%).

Анализ данной подгруппы по формам выпуска показал, что наибольший удельный вес занимают таблетки (62,5%), а наименьший удельный вес приходится на суспензии, капсулы и субстанции (по 12,5%).

Анализ лекарственных форм по дозировкам показал, что таблетки представлены двумя дозировками – 200 мг и 600 мг, капсулы – тремя дозировками – 100

мг, 200 мг и 50 мг, а суспензии для приема внутрь представлены одной дозировкой - 50 мг/5 мл.

Анализ подгруппы по фирмам производителям показал, что данная подгруппа представлена 4 фирмами производителями, среди которых наибольший удельный вес приходится на зарубежные фирмы (87,5%), а наименьший – на российские фирмы (12,5%).

Анализ дат государственной регистрации лекарственных препаратов подгруппы «J05AG Ненуклеозиды — ингибиторы обратной транскриптазы» показал, что за период 2005 -2011 гг. зарегистрировано 7 лекарственных препаратов, в т.ч.: 2005 г. зарегистрировано 42,84% (3ЛП), в 2008, 2009, 2010 и 2011 гг. зарегистрировано по 1ЛП (по 14,29%), а так же в 2011 г. была зарегистрирована 1 фармацевтическая субстанция.

Подгруппа J05АН Ингибиторы нейраминидазы включает в себя 2 лекарственных средства: Осельтамивир и Занамивир.

Ассортимент лекарственных средств подгруппы «J05АН Ингибиторы нейраминидазы» по МНН (Международным непатентованным наименованиям), Торговым наименованием, Фирмам-производителям, Странах производителям, Формами выпуска и Датам государственной регистрации представлен в таблице 4.6.

Таблица 4.6 - J05АН Ингибиторы нейраминидазы

МНН	Торговые наименования	Дозировка	Фирма производитель	Страна производитель	Форма выпуска	Дата государственной регистрации
Осельтамивир 3ЛП / 0 Фармацевтических субстанций	Тамифлю	45 мг 30 мг	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд	Швейцария	капсулы	26.08.2010
	Тамифлю	75 мг	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд	Швейцария	капсулы	09.06.2010
	Тамифлю	12 мг/мл	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд	Швейцария	порошок для приготовления суспензии для приема внутрь	07.06.2010
	3					
Занамивир 1ЛП / 0 Фармацевтических субстанций	Реленза	5 мг/доза	ГлаксоСмитКляйн Трейдинг ЗАО	Россия	порошок для ингаляций дозированный	31.05.2007
	1					
Итого	4					

Источник: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (по состоянию на 22.09.2011г.)

Общий ассортимент подгруппы «J05АН Ингибиторы нейраминидазы» представлен 2 действующими веществами по МНН (Международным непатентованным наименованиям), 4 Торговыми наименованиями, 5 Дозировками, 2 фирмами-производителями, 2 странами производителями, 3 формами выпуска.

В результате анализа данной подгруппы по странам производителям было установлено, что наибольший удельный вес занимает зарубежный производитель (75,00%), а наименьший – отечественный производитель (25,00%). Зарубежный производитель представлен 1 страной – Швейцарией.

Анализ данной подгруппы по формам выпуска показал, что наибольший удельный вес занимают капсулы (50,00%), а наименьший удельный вес имеют порошки для приготовления суспензий и порошки для ингаляций (по 25,00%).

Анализ дат государственной регистрации лекарственных препаратов подгруппы «J05АН Ингибиторы нейраминидазы» показал, что за период 2007-2010 гг. зарегистрировано 4 лекарственных препарата, в т.ч.: 2007, 2010 гг. зарегистрировано 25,00% (1ЛП), 75,00% (3ЛП) соответственно.

Подгруппа J05AR Противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекций в комбинациях включает в себя 3 комбинированных лекарственных средства: Комбинированный лекарственный препарат содержащий в своем составе Ламивудин и Зидовудин, Комбинированный лекарственный препарат содержащий в своем составе Абакавир, Ламивудин и Зидовудин, Комбинированный лекарственный препарат содержащий в своем составе Абакавир и Ламивудин.

Ассортимент лекарственных средств подгруппы «J05AR Противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекций в комбинациях» по МНН (Международным непатентованным наименованиям), Торговым наименованием, Фирмам-производителям, Странам производителям, Формами выпуска и Датами государственной регистрации представлен в таблице 4.7.

Таблица 4.7 - J05AR Противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекций в комбинациях

МНН	Торговые наименования	Дозировка	Фирма производитель	Страна производитель	Форма выпуска	Дата государственной регистрации
Комбинированный лекарственный препарат (Ламивудин + Зидовудин)	Комбировир	300 мг + 150 мг, 150 мг + 300 мг	ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед	Великобритания	таблетки покрытые оболочкой	13.11.2009
	1					
Комбинированный лекарственный препарат (Абакавир + Ламивудин + Зидовудин)	Тризи-вир	300 мг + 150 мг + 300 мг	ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед	Великобритания	таблетки покрытые оболочкой	25.05.2009
	1					
Комбинированный ле-	Кивекса	600 мг+ 300 мг	ВииВ Хелскер Великобритания	Великобритания	таблетки по-	28.05.2007

карствен- ный препа- рат (Абака- вир + Лами- вудин)			ния Лимитед		ночной обо- лочкой	
1						
Итого	3					

Источник: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (по состоянию на 22.09.2011г.)

Общий ассортимент подгруппы «J05AR Противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекций в комбинациях» представлен 3 действующими веществами по МНН (Международным непатентованным наименованиям), 3 Торговыми наименованиями, 4 Дозировками, 3 фирмами-производителями, 1 страной производителем, 1 формой выпуска.

В результате анализа данной подгруппы по странам производителям было установлено, что данная подгруппа представлена 1 страной производителем – Великобританией.

Анализ данной подгруппы по формам выпуска показал, что данная подгруппа представлена 1 формой выпуска – таблетками.

Анализ дат государственной регистрации лекарственных препаратов подгруппы «J05AR Противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекций в комбинациях» показал, что за период 2007 -2009 гг. зарегистрировано 3 лекарственных препарата, в т.ч.: 2007, 2009 гг. зарегистрировано 33,33% (1ЛП), 66,67% (2ЛП) соответственно.

Подгруппа J05AX Прочие противовирусные препараты включает в себя следующие лекарственных средства: Инозин пранобекс, Энфувиртид, Релтегравир, Тилорон, Фосфазид, Тетрагидроксиглюкопиранозилксантен, Облепихи крушиновидной листьев экстракт, Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксидиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир, Йодофеназон, Имидазол-этанамид пентандиовой кислоты, Диоксотетрагидрокситетрагидронафталин, Гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил- глицил-глутамил-гистидил-глицил-валил-гистидил- глицин и др.

Ассортимент лекарственных средств подгруппы «J05AX Прочие противовирусные препараты» по МНН (Международным непатентованным наименованиям), Торговому наименованием, Фирмам-производителям, Странам производителям, Формами выпуска и Датами государственной регистрации представлен в таблице 4.8.

Таблица 4.8 - J05AX Прочие противовирусные препараты

МНН	Торговые наименования	Дозировка	Фирма производитель	Страна производитель	Форма выпуска	Дата государственной регистрации
Инозин пранобекс	Изопринозин	500 мг	Тева Фармацевтические Предпри-	Израиль	таблетки	18.09.2008

2ЛП / 0 Фармацевти- ческих суб- станций			ятия Лтд			
	Гроприно- син	500 мг	Гродзиский фар- мацевтический завод "Польфа" о.о.о.	Польша	таблетки	14.03.2008
	2					
Энфувиртид 1ЛП / 0 Фар- мацевтиче- ских суб- станций	Фузеон	90 мг/мл	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд	Швейцария	лиофилизат для пригото- вления раствора для подкожно- го введения	15.12.2009
	1					
Релтегравир 1ЛП / 0 Фар- мацевтиче- ских суб- станций	Исентресс	400 мг	Мерк Шарп и До- ум Б.В.	Нидерланды	таблетки по- крытые пле- ночной обо- лочкой	29.09.2008
	1					
Тилорон 6ЛП / 4 Фармацевти- ческих суб- станций	Амиксин	125 мг	Дальхимфарм ОАО	Россия	таблетки по- крытые обо- лочкой	29.10.2008
	Лавомакс	125 мг	Нижфарм ОАО	Россия	таблетки по- крытые обо- лочкой	28.09.2009
	Тилорон	125 мг	Федеральное го- сударственное учреждение "Цен- тральная аптека Федеральной службы безопас- ности Российской Федерации"	Россия	капсулы	24.05.2011
	Амиксин	60 мг 125 мг	Фармстандарт- Томскхимфарм ОАО [Томск, пр.Ленина]	Россия	таблетки по- крытые пле- ночной обо- лочкой	24.01.2008
	Амиксин	60 мг	Дальхимфарм ОАО	Россия	таблетки по- крытые обо- лочкой	21.05.2007
	Тилорон	125 мг	Федеральное го- сударственное учреждение "Цен- тральная аптека Федеральной службы безопас- ности Российской Федерации"	Россия	капсулы	17.06.2011
	Тилаксин	----	Интерхим ОАО совместное Укра- инско- Бельгийское хи- мическое пред- приятие	Украина	субстанция	18.05.2010
	Тилорон	----	Институт проблем химико- энергетических технологий Си- бирского отделе- ния РАН	Россия	субстанция	12.12.2008
	Тилорон	----	Эррегиере С.п.А.	Италия	субстанция	09.09.2005
	Тилорон	----	Биологические	Россия	субстанция	04.04.2008

			исследования и системы ЗАО (БИС ЗАО)			
	10					
Фосфазид 2ЛП / 1 Фармацевтическая субстанций	Никавир	200 мг	АЗТ Фарма К.Б. ООО	Россия	капсулы	23.03.2005
	Никавир	200 мг	АЗТ Фарма К.Б. ООО	Россия	таблетки	05.02.2010
	Никавир	----	АЗТ Производственно-коммерческая ассоциация ЗАО	Россия	субстанция	24.04.2008
	3					
Тетрагидроксиглюкопиранозилксантен 1ЛП / 1 Фармацевтическая субстанций	Алпизарина таблетки 0.1 г	100 мг	Фармцентр ВИЛАР ЗАО	Россия	таблетки	17.04.1985
	Алпизарин	----	Фармцентр ВИЛАР ЗАО	Россия	субстанция	28.10.2009
	2					
Облепихи крушиновидной листьев экстракт 1ЛП / 1 Фармацевтическая субстанций	Гипорамин	20 мг	Вилар ПЭЗ ГУП	Россия	таблетки подъязычные	25.06.2009
	Гипорамин	----	Вилар ПЭЗ ГУП	Россия	сырье растительное-экстракт сухой	25.06.2009
	2					
Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир 6ЛП / 3 Фармацевтических субстанций	Арбидол	50 мг	Мастерлек ЗАО	Россия	таблетки покрытые оболочкой	31.05.2007
	Арбидол	100 мг 50 мг	Лекко ФФ ЗАО	Россия	капсулы	29.07.2005
	Арбидол	100 мг	Дальхимфарм ОАО	Россия	таблетки покрытые оболочкой	26.02.2006
	Арбидол	100 мг 50 мг	Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО [Томск, пр.Ленина]	Россия	таблетки покрытые пленочной оболочкой	19.11.2007
	Арпедфлю	100 мг 50 мг	Лекфарм СООО	Республика Беларусь	таблетки покрытые пленочной оболочкой	16.07.2009
	Арбидол	100 мг 50 мг	Фармстандарт-Лексредства ОАО	Россия	капсулы	10.05.2007
	Этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилтиометилин-дол-3-	----	Активный Компонент ЗАО	Россия	субстанция	24.12.2007

	карбоновой кислоты гидрохлорид моногидрат					
	Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксироминдол карбоновой кислоты этиловый эфир	----	Мир-Фарм ООО [Обнинск]	Россия	субстанция	08.06.2010
	Арбидол	----	Фармстандарт ООО	Россия	субстанция	04.07.2008
	9					
1ЛП / 1 Фармацевтическая субстанций	Кагоцел	12 мг	Ниармедик Плюс ООО	Россия	таблетки	19.11.2007
	Кагоцел	----	Ниармедик Плюс ООО	Россия	субстанция	13.08.2007
	2					
Йодофеназон 2ЛП / 2 Фармацевтические субстанций	Йодантипирин	100 мг	Наука Техника Медицина ООО	Россия	таблетки	24.02.2010
	Йодантипирин	100 мг	Обновление ПФК ЗАО	Россия	таблетки	17.01.2008
	Йодантипирин	----	Востоквит ОАО	Россия	субстанция	21.07.2008
	Йодантипирин	----	Органика ОАО	Россия	субстанция	12.02.2009
	4					
Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты 2ЛП / 3 Фармацевтических субстанций	Дикарбамин	100 мг	Валента Фармацевтика ОАО	Россия	таблетки	16.05.2008
	Ингавирин	90 мг	Валента Фармацевтика ОАО	Россия	капсулы	07.08.2008
	Витаглутам		Валента Фармацевтика ОАО	Россия	субстанция	27.03.2007
	3					
Диоксотетрагидрокситетрагидро-нафталин 11ЛП / 3 Фармацевтических субстанций	Оксолин	0.25%	Муромский приборостроительный завод ФГУП	Россия	мазь назальная	25.11.2009
	Оксолин	3%	Нижфарм ОАО	Россия	мазь для наружного применения	24.11.2009
	Оксолин	3%	Центрально-Европейская Фармацевтическая Компания ЗАО	Россия	мазь для наружного применения	23.06.2004
	Оксолин	0,25%	Центрально-Европейская Фармацевтическая Компания ЗАО	Россия	мазь назальная	23.06.2004
	Оксолин	0,25%	Синтез ОАО	Россия	мазь для местного применения	20.04.2009
	Оксолино-	0,25%	Фитофарм-НН	Россия	мазь для на-	12.11.1970

	вая мазь	3%	НЗЛП ФГУП		ружного при- менения	
	Оксолин	0,25%	Зеленая Дубрава ЗАО	Россия	мазь назальная	12.04.2010
	Оксолин	0,25%	Биосинтез ОАО	Россия	мазь назальная	09.06.2010
	Оксолин	3%	Алтайвитамины ЗАО	Россия	мазь для на- ружного при- менения	07.04.2006
	Оксолин	0,25%	Алтайвитамины ЗАО	Россия	мазь назальная	07.04.2006
	Оксолин	0,25%	Нижфарм ОАО	Россия	мазь назальная	04.12.2008
	Тетраксо- лин	----	Центр по химии лекарственных средств ОАО	Россия	субстанция	27.06.2008
	Оксонафти- лин	----	Завод химических реактивов (НТК Институт моно- кристаллов) ГП	Украина	субстанция	22.08.2006
	Оксолин	----	Биологические исследования и системы ЗАО (БИС ЗАО)	Россия	субстанция	07.10.2008
	14					
Гистидил- глицил- валил- серил- глицил- гистидил- глицил- глутамил- гистидил- глицил- валил- гистидил- глицин 1ЛП / 1 Фар- мацевтиче- ская суб- станций	Аллоферон	----	Аллоферон ООО	Россия	субстанция	16.01.2009
	Аллокин- альфа	0.1 мг 1мг 10мг	Аллоферон ООО	Россия	лиофилизат для пригото- вления раство- ра для подкожно- го введения	16.01.2009
	2					
2ЛП / 0 Фар- мацевтиче- ских суб- станций	Анаферон детский	----	Материя Медика Холдинг НПФ ООО	Россия	таблетки для рассасывания	31.05.2007
	Анаферон	----	Материя Медика Холдинг НПФ ООО	Россия	таблетки для рассасывания	10.03.2009
	2					
1ЛП / 0 Фар- мацевтиче- ских суб- станций	Амизон®	0.250г	Открытое акцио- нерное общество "Фармак"	Украина	таблетки	16.02.2011
	1					
Картофеля побегов экс- тракт 3ЛП / 1 Фар- мацевтиче-	Панавир	0.2 мг	Национальная Исследователь- ская Компания ООО	Россия	суппозитории ректальные	29.07.2008
	Панавир	0.2 мг/м л	Национальная Исследователь-	Россия	раствор для внутривенного	14.08.2008

ских суб- станций		40 мкг/мл 0.1 мг/мл	ская Компания ООО		введения	
	Панавир	0.002%	Национальная Исследователь- ская Компания ООО	Россия	гель для мест- ного и наруж- ного приме- нения	13.10.2008
	Панавир	----	Национальная Исследователь- ская Компания ООО	Россия	субстанция	01.11.2008
	4					

Источник: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (по состоянию на 22.09.2011г.)

Общий ассортимент подгруппы «J05AX Прочие противовирусные препараты» представлен 13 действующими веществами по МНН (Международным непатентованным наименованиям), 62 Торговыми наименованиями, 15 Дозировками, 39 фирмами-производителями, 8 странами производителями, 9 формами выпуска.

В результате анализа данной подгруппы по странам производителям было установлено, что наибольший удельный вес занимает отечественный производитель (85,48%), а наименьший – зарубежный производитель (14,52%), представленный 7 странами: Нидерланды (11,11%), Украина (33,33%), Италия (11,11%), Республика Беларусь (11,11%), Израиль (11,11%), Польша (11,11%), Швейцария (11,11%). Среди зарубежных производителей подгруппы «J05AX Прочие противовирусные препараты» наибольший удельный вес приходится на Украину (33,33%), а наименьший на другие страны (по 11,11%).

Анализ данной подгруппы по формам выпуска показал, что данная подгруппа представлена 9 формами выпуска и наибольший удельный вес занимают таблетки (33,87%), субстанции (29,03%), мази (17,74%) и капсулы (9,68%), а наименьший удельный вес имеют лиофилизаты (3,22%), экстракты, суппозитории, растворы и гели (по 1,61%).

Анализ дат государственной регистрации лекарственных препаратов подгруппы «J05AX Прочие противовирусные препараты» показал, что за период 1970-2011 гг. зарегистрировано 42 лекарственных препарата, в т.ч.: 1970, 1985, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011 гг. зарегистрировано 2,38% (1 ЛП), 2,38% (1ЛП), 4,76% (2ЛП), 4,76% (2ЛП), 7,14% (3ЛП), 14,28% (6ЛП), 28,57% (12ЛП), 19,05% (8ЛП), 9,52% (4ЛП), 7,14% (3ЛП) соответственно и 20 фармацевтических субстанций в т.ч.: 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010 гг. зарегистрировано 5,00% (1 Фармацевтическая субстанция), 5,00% (1 Фармацевтическая субстанция), 15,00% (3 Фармацевтические субстанции), 40,00% (8 Фармацевтических субстанции), 25,00% (5 Фармацевтических субстанции), 10,00% (2 Фармацевтические субстанции).

Анкета для потребителя фармацевтической продукции
Данные потребителя фармацевтической продукции

1	Возраст	До 18 лет	[]
		От 18 до 25 лет	[]
		От 25 до 35 лет	[]
		От 35 до 45 лет	[]
		От 45 до 55 лет	[]
		От 55 до 65 лет	[]
		Более 65 лет	[]
2	Пол	М	[]
		Ж	[]
3	Образование	Высшее	[]
		Незаконченное высшее	[]
		Среднее специальное	[]
		Среднее	[]
		Начальное	[]
4	Место проживания	Город	[]
		Сельская местность	[]

1. Как часто вы болеете гриппом и ОРВИ в течение года? Впишите ответ.

_____ раз в год

2. На какой стадии заболевания гриппом или ОРВИ Вы обращаетесь к врачу чаще всего?
Один ответ.

1. В первые 1-2 дня болезни
2. Спустя 3-4 дня после начала болезни
3. Через 5 дней после начала болезни

3. Сколько дней (в среднем) Вы находитесь на больничном листе при гриппе или ОРВИ?
 _____ дней

4. В какой период года Вы чаще болеете гриппом или ОРВИ? Ответ обведите кружочком.

1. Осень
2. Зима
3. Весна
4. Лето

5. Используете ли Вы самолечение при гриппе и ОРВИ?

Да	[]
Нет	[]
Да, если нет времени идти к врачу	[]

6. Какие группы лекарственных средств Вы используете для профилактики гриппа и ОРВИ?

1	Вакцины	[]	6	Народные средства	[]
2	Противовирусные лекарственные средства	[]	7	Другое _____	[]
3	Иммуностимуляторы	[]	8		[]
4	Витамины	[]	9		[]
5	Антибактериальные лекарст-	[]	10		[]

	венные средства			
--	-----------------	--	--	--

7. Какие группы лекарственных средств Вы используете для лечения гриппа и ОРВИ?

1	Вакцины	[]	6	Народные средства	[]
2	Противовирусные лекарственные средства	[]	7	Антибиотики	[]
3	Иммуностимуляторы	[]	8	Другое	[]
4	Витамины	[]	9		[]
5	Антибактериальные лекарственные средства	[]	10		[]

8. При выборе лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ Вы предпочитаете. Один ответ.

Лекарственные препараты, произведенные на территории России	[]
Лекарственные препараты зарубежного производства	[]
Не имеет значения	[]

9. Как Вы считаете, где можно получить наиболее полную информацию о лекарственном препарате?

1	От врача	[]
2	От работника фармацевтической отрасли (провизора или фармацевта)	[]
3	Из специализированных медицинских изданий	[]
4	Из справочников, каталогов лекарственных препаратов	[]
5	Интернет	[]
6	Радио	[]
7	ТВ	[]
8	Официальная информация органов здравоохранения	[]
9	Другое _____	[]

10. Какая информация о назначаемом лекарственном препарате интересует Вас в первую очередь? (1-3 ответа)

1	Стоимость препарата	[]
2	Терапевтическая эффективность (срок выздоровления)	[]
3	Побочные действия	[]
4	Безопасность	[]
5	Длительность курса	[]
6	Способ применения	[]
7	Лекарственная форма	[]
8	Ваш вариант _____	[]

11. Какую лекарственную форму Вы предпочитаете использовать для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ?

1	Таблетки	[]
2	Капсулы	[]
3	Свечи ректальные	[]
4	Сироп	[]
5	Капли	[]
6	Драже	[]
7	Аэрозоль	[]
8	Другое _____	[]

9	Лекарственная форма не имеет значения	[]
---	---------------------------------------	-----

12. Чем Вы руководствуетесь, принимая решение о покупке противовирусного лекарственного препарата?

1. Собственным опытом
2. Опыт врача, назначившего данный лекарственный препарат
3. Опыт провизора/фармацевта, консультировавшего Вас по поводу лекарственного препарата
4. Другое _____

13. Какую сумму (в среднем) Вы тратите на профилактику гриппа и ОРВИ? Впишите, пожалуйста, ответ.

_____ рублей

14. Какую сумму (в среднем) Вы тратите на комплексное лечение гриппа и ОРВИ? Впишите, пожалуйста, ответ.

_____ рублей

15. Какую сумму (в среднем) Вы тратите на симптоматическое лечение гриппа и ОРВИ? Впишите, пожалуйста, ответ.

_____ рублей

16. Какие из приведенных ниже лекарственных препаратов Вы используете для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ.

Лекарственный препарат	Ответ
АРБИДОЛ	[]
АМИКСИН	[]
АНАФЕРОН	[]
ИММУНАЛ	[]
КАГОЦЕЛ	[]
ЛАВОМАКС	[]
ИНГАВИРИН	[]
ТАМИФЛЮ	[]
ВИФЕРОН	[]
ОЦИЛЛОКОКЦИНУМ	[]
АФЛУБИН	[]
ГРИППФЕРОН	[]
ПОЛИОКСИДОНИЙ	[]
РЕМАНТАДИН	[]
ЦИТОВИР-3	[]
ЦИКЛОФЕРОН	[]
АЛЬФАРОНА	[]
РЕЛЕНЗА	[]
РИБОМУНИЛ	[]
ОКСОЛИНОВАЯ МАЗЬ	[]

17. Как Вы считаете, нужен ли в настоящее время новый противовирусный лекарственный препарат для лечения гриппа и ОРВИ?

1. Да
2. Нет
3. Затрудняюсь ответить

СПАСИБО ЗА УЧАСТИЕ В АНКЕТИРОВАНИИ!!!

Анкета для работников розничного сегмента фармацевтической отрасли

Уважаемые коллеги! Кафедра фармации ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России проводит исследования по анализу рынка противовирусных лекарственных средств для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ с целью дальнейшего выведения на фармацевтический рынок нового противовирусного препарата «Триазавирин». Пожалуйста, заполните данную анкету. Спасибо за участие в анкетировании!!!

1. ФИО респондента (например, Иванов И.И.) _____

2. Занимаемая Вами должность в аптеке

- зав. аптекой
- зам. зав. аптекой
- провизор
- фармацевт
- консультант
- другое: _____

3. В каком городе находится аптека, в которой Вы работаете?

- Алапаевск
- Артемовский
- Арти
- Асбест
- Ачит
- Байкалово
- Белоярский
- Березовский
- Богданович
- Верхняя Пышма
- Верхняя Салда
- Верхотурье
- Екатеринбург
- Заречный
- Ивдель
- Ирбит
- Каменск-Уральский
- Камышлов
- Карпинск
- Качканар
- Кировград
- Краснотурьинск
- Красноуральск
- Красноуфимск
- Кушва
- Невьянск
- Нижние Серги
- Нижняя Солда
- Нижний Тагил
- Нижняя Тура
- Новая Ляля
- Новоуральск

- Первоуральск
- Полевской
- Пышма
- Ревда
- Реж
- Североуральск
- Серов
- Сухой Лог
- Сысерть
- Таборы
- Тавда
- Талица
- Тугулым
- Туринск
- Туринская Слобода
- Шаля
- другой город Свердловской области
- город Уральского федерального округа
- другое: _____

4. Образование

- высшее
- среднее специальное

5. Возраст

- до 20 лет
- от 20 до 30 лет
- от 30 до 40 лет
- от 40 до 50 лет
- старше 50 лет

6. Стаж работы по данной специальности

- до 2 лет
- от 2 до 5 лет
- от 5 до 10 лет
- от 10 до 20 лет
- от 20 до 30 лет
- более 30 лет

7. Квалификационная категория

- нет
- 2 категория
- 1 категория
- высшая категория

8. Какие из приведенных противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ имеются у Вас в аптеке?

- Римантадин
- Арбидол
- Кагоцел
- Ингавирин
- Оксолиновая мазь
- Анаферон
- Тамифлю
- Реленза
- Лавомакс

- Амиксин
- другое:_____

9. Какие из приведенных противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ являются лидерами продаж в денежном выражении?

- Римантадин
- Арбидол
- Кагоцел
- Ингавирин
- Оксолиновая мазь
- Анаферон
- Тамифлю
- Реленза
- Лавомакс
- Амиксин
- другое:_____

10. Какие из приведенных противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ являются лидерами продаж в натуральном выражении?

- Римантадин
- Арбидол
- Кагоцел
- Ингавирин
- Оксолиновая мазь
- Анаферон
- Тамифлю
- Реленза
- Лавомакс
- Амиксин
- другое:_____

11. Какими фирмами производителями представлен в Вашей аптеке лекарственный препарат "Римантадин"?

- Розфарм ООО (Россия)
- Дальхимфарм ОАО (Россия)
- Олайнфарм АО (Латвия)
- Корпорация Олифен ЗАО (Россия)
- УП «Минскинтеркапс» (Республика Беларусь)
- Оболенское ЗАО (Россия)
- Ирбитский ХФЗ ОАО (Россия)
- Эн.Си.Фарм ООО (Россия)
- Биосинтез ОАО (Россия)
- другое:_____

12. Какими фирмами производителями представлен в Вашей аптеке лекарственный препарат "Арбидол"?

- Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия)
- Фармстандарт-Лексредства ОАО (Россия)
- другое:_____

13. Какими фирмами производителями представлен в Вашей аптеке лекарственный препарат "Кагоцел"?

- Ниармедик Плюс ООО (Россия)
- другое:_____

14. Какими фирмами производителями представлен в Вашей аптеке лекарственный препарат "Ингавирин"?

- Ниармедик Плюс ООО (Россия)
- другое: _____

15. Какими фирмами производителями представлен в Вашей аптеке лекарственный препарат "Амиксин"?

- Дальхимфарм ОАО (Россия)
- Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия)
- другое: _____

16. Какими фирмами производителями представлен в Вашей аптеке лекарственный препарат "Лавомакс"?

- Нижфарм ОАО (Россия)
- другое: _____

17. Какими фирмами производителями представлен в Вашей аптеке лекарственный препарат "Тамифлю"?

- Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд (Швейцария)
- другое: _____

18. Какими фирмами производителями представлен в Вашей аптеке лекарственный препарат "Реленза"?

- ГлаксоСмитКляйн Трейдинг ЗАО (Россия)
- другое: _____

19. Какие фирмы являются поставщиками противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ?

- Протек
- Катрен
- Новая больница
- Аптека Холдинг
- ГУП СО Фармация
- другое: _____

20. Из каких источников Вы обычно узнаете о новых противовирусных лекарственных препаратах, используемых для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ?

- конференции
- конгрессы
- медицинские и фармацевтические представители
- от коллег
- интернет
- справочники и каталоги лекарственных препаратов
- медицинские выставки
- на интернет-сайте органов здравоохранения
- специализированные медицинские и фармацевтические журналы
- ТВ
- другое: _____

21. Какой удельный вес от всего месячного товарооборота в денежном выражении (в %) составляют противовирусные лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ?

- до 5%
- от 5 до 10%
- от 10 до 20%
- от 20 до 30%
- от 30 до 40%
- от 40 до 50%

- свыше 50%
- другое:_____

22. Какой удельный вес от всего месячного товарооборота в натуральном выражении (в %) составляют противовирусные лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ?

- до 5%
- от 5 до 10%
- от 10 до 20%
- от 20 до 30%
- от 30 до 40%
- от 40 до 50%
- свыше 50%
- другое:_____

23. Какие лекарственные формы противовирусных лекарственных препаратов, используемые для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ, наиболее часто покупают у Вас в аптеке?

- таблетки
- капсулы
- сиропы
- капли
- другое:_____

24. Сколько человек в день покупают у Вас противовирусные лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ?

- до 5 человек
- от 5 до 10 человек
- от 10 до 30 человек
- от 30 до 50 человек
- от 50 до 70 человек
- от 70 до 100 человек
- более 100 человек
- другое:_____

25. Сколько человек в день (в период эпидемии) покупают у Вас противовирусные лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ?

- до 10 человек
- от 10 до 20 человек
- от 20 до 30 человек
- от 30 до 50 человек
- от 50 до 70 человек
- от 70 до 100 человек
- от 100 до 120 человек
- более 120 человек
- другое:_____

26. На какую сумму (в среднем), при единоразовом обращении в аптеку, покупают противовирусные лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ?

- до 100 руб.
- от 100 до 300 руб.
- от 300 до 500 руб.
- от 500 до 700 руб.
- от 700 до 1000 руб.
- более 1000 руб.
- другое:_____

27. Чем Вы обычно руководствуетесь, консультируя покупателя, при выборе того или иного безрецептурного противовирусного препарата для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ?

- опыт коллег по работе
- удобство лекарственной формы
- невысокая стоимость
- отсутствие побочных эффектов и хорошая переносимость
- рекомендации медицинских и фармацевтических представителей
- рекомендации зав.аптекой
- собственный опыт
- другое: _____

28. Какая информация о противовирусном лекарственном препарате для лечения гриппа и ОРВИ интересует покупателя в первую очередь?

- стоимость лекарственного препарата
- терапевтическая эффективность
- наличие или отсутствие побочных эффектов
- длительность курса лечения
- другое: _____

Укажите Ваши контактные данные (E-mail и контактный телефон)

Результаты расчета коэффициентов, характеризующих ассортимент противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ

Коэффициент широты (Ки). Ассортимент противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ по данным Государственного реестра лекарственных средств представлен 3 подгруппами, а в аптечной сети «Диолла» присутствуют также 3 подгруппы (таблица 7.1), следовательно $K_{ш\text{ЛП}} \text{ для лечения гриппа и ОРВИ} = \text{Ш факт.} / \text{Ш баз.} = 3/3 = 1,00$.

Таблица 7.1 – Подгруппы противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ, представленные в Государственном реестре лекарственных средств и по аптечной сети «Диолла»

Код АТХ	Наименование подгруппы	Представлены в Государственном реестре лекарственных средств	Представлены в аптечной сети «Диолла»	<i>Ки = Ш факт. / Ш баз.</i>
J05AC	Циклические амины	+	+	3/3 = 1,00
J05AH	Ингибиторы нейраминидазы	+	+	
J05AX	Прочие противовирусные препараты	+	+	
	Итого:	3 подгруппы	3 подгруппы	

Коэффициент полноты (Кп). Ассортимент противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ по данным Государственного реестра лекарственных средств представлен 43ТН, а в аптечной сети «Диолла» представлено 30ТН (таблица 7.2), следовательно, $K_{п} \text{ для лечения гриппа и ОРВИ} = \text{П факт.} / \text{П баз.} = 30/43 = 0,698$.

Таблица 7.2 - Количество торговых наименований противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ, представленные в Государственном реестре лекарственных средств и по аптечной сети «Диолла»

Код АТХ	Наименование подгруппы	Кол-во ТН в Государственном реестре лекарственных средств	Кол-во ТН в аптечной сети «Диолла»	Кп для подгрупп
J05AC	Циклические амины	15	6	0,40
J05AH	Ингибиторы нейраминидазы	4	3	0,75
J05AX	Прочие противовирусные препараты	24	21	0,875
	Итого	43ТН	30ТН	<i>Кп = П факт. / П баз. = 30/43 = 0,698</i>

Коэффициент глубины (Кг). По данным Государственного реестра лекарственных средств ассортимент противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ представлен 6 лекарственными формами (таблетки, капсулы, сироп, порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь, мазь, порошок для ингаляций), а в ап-

течной сети «Диолла» присутствуют также 6 лекарственных форм (таблица 7.3), поэтому: $K_{г\text{ для лечения гриппа и ОРВИ}} = Г\text{ факт.} / Г\text{ баз.} = 6/6 = 1,00$

Таблица 7.3 - Количество лекарственных форм противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ, представленные в Государственном реестре лекарственных средств и по аптечной сети «Диолла»

Код АТХ	Наименование подгруппы	Кол-во ЛФ в Государственном реестре лекарственных средств	Кол-во ЛФ в аптечной сети	Кг для подгрупп
J05AC	Циклические амины	3	2	0,667
J05AH	Ингибиторы нейраминидазы	3	3	1,00
J05AX	Прочие противовирусные препараты	3	3	1,00
		6	6	$K_{г} = Г\text{ факт.} / Г\text{ баз.} = 1,00$

Коэффициент структуры (Кс) ассортимента. По данным Государственного реестра лекарственных средств ассортимент противовирусных лекарственных препаратов для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ представлен 43 ТН, а по аптечной сети «Диолла» представлены только 30 ТН. (таблица 7.4). Определим удельный вес каждой подгруппы и рассчитаем коэффициенты структуры.

Таблица 7.4 - Удельный вес подгрупп в группе противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ представленных в Государственном реестре лекарственных средств и в аптечной сети «Диолла»

Код АТХ	Наименование подгруппы	Кол-во ТН в Гос.реестре лекарственных средств	Уд. вес подгруппы, %	Кол-во ТН в аптечной сети «Диолла»	К структуры для подгрупп
J05AC	Циклические амины	15	34,88	6	0,400
J05AH	Ингибиторы нейраминидазы	4	9,30	3	0,750
J05AX	Прочие противовирусные препараты	24	55,82	21	0,883
	Итого	43 ТН	100	30ТН	К структуры = 30/43 = 0,698

Коэффициент устойчивости (Ку). Общее число рабочих дней исследуемого периода равно 365. Количество торговых наименований противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ составляет 30 ТН. Проведем расчет коэффициента устойчивости для каждого торгового наименования противовирусного лекарственного препарата.

Результаты представлены в таблице 7.5.

Таблица 7.5 - Распределение торговых наименований противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в зависимости от устойчивости спроса на них (период исследования 1 год)

МНН	Торговые наименования	Кол-во дней, когда препарат пользовался устойчивым спросом	К устойчивости
Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир	Арбидол капс.100мг №10 Фармстандарт-Лексредства ОАО (Россия); Арбидол табл.50мг №20 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Арбидол капс.100мг №20 Фармстандарт-Лексредства ОАО (Россия); Арбидол табл.50мг №10 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Арбидол капс.100мг №40 Фармстандарт-Лексредства ОАО (Россия)	324 305 316 300 301	0,888 0,836 0,866 0,822 0,825
	Среднее значение	310	0,847
Анаферон	Анаферон детский табл.№20 Материа Медика Холдинг НФП ООО (Россия); Анаферон табл.№20 Материа Медика Холдинг НФП ООО (Россия)	353 340	0,967 0,931
	Среднее значение	347	0,949
Кагоцел	Кагоцел табл.12мг №10 Ниармедик Плюс ООО (Россия)	325	0,890
	Среднее значение	325	0,890
Инозин пранобекс	Изопринозин табл.500мг №50 Lusomedicamenta-Sociedade Tecnica Farmaceutica (Португалия); Изопринозин табл.500мг №30 Lusomedicamenta-Sociedade Tecnica Farmaceutica (Португалия); Изопринозин табл.500мг №20 Lusomedicamenta-Sociedade Tecnica Farmaceutica (Португалия)	156 121 92	0,427 0,332 0,252
	Среднее значение	123	0,337
Тилорон	Лавомакс табл.п/о 125мг №6 Нижфарм ОАО (Россия); Амиксин табл.125мг №10 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Амиксин табл.125мг №6 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Амиксин табл.60мг №10 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Лавомакс табл.п/о 125мг №10 Нижфарм ОАО (Россия)	261 351 342 203 300	0,715 0,962 0,937 0,556 0,822
	Среднее значение	291	0,798
Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты	Ингавирин капс.90мг №7 Валента Фармацевтика ОАО (Россия)	201	0,551

	Среднее значение	201	0,551
Римантадин	Ремантадин табл.0,05г №20 Биосинтез ОАО (Россия);	122	0,334
	Орвирем фл.сироп 100мл Олифен корпорация ЗАО (Россия);	203	0,556
	Ремантадин табл.0,05г №20 Татхимфармпрепараты ОАО (Россия);	155	0,425
	Ремантадин табл.0,05г №20 Биохимик ОАО (Россия);	114	0,312
	Ремантадин табл.0,05г №20 Olainfarm A.S (Латвия);	12	0,033
	Ремантадин Олайнфарм табл.0,05г №20 Olainfarm A.S (Латвия)	15	0,041
	Среднее значение	104	0,284
Осельтамивир	Тамифлю капс.75мг №10 F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария);	15	0,041
	Тамифлю пор.д/приг.сусп.д/приема внутрь 12мг/мл 30г F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)	2	0,005
	Среднее значение	9	0,046
Диоксотетрагидрокситетрагидронафталин	Оксолин мазь наз.0,25% 10г Нижфарм ОАО (Россия);	20	0,055
	Оксолин мазь наз.0,25% 10г Зеленая дубрава (Россия);	2	0,005
	Оксолин мазь наз.0,25% 10г Биосинтез ОАО (Россия);	12	0,033
	Оксолин мазь наз.0,25% 10г STADA ARZNEIMITTEL AG (Германия)	5	0,014
	Среднее значение	10	0,027
Занамивир	Реленза пор.д/инг.доз. 5 мг/доза №4 дозы, ротадиски №5 Glaxo Wellcome Production (Франция)	5	0,014
	Среднее значение	5	0,014

В дальнейшем проведем расчет коэффициента устойчивости для каждой подгруппы противовирусных лекарственных препаратов для лечения гриппа и ОРВИ (таблица 7.6).

Таблица 7.6 - Коэффициенты устойчивости ассортимента противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ для подгрупп и группы

Код АТХ	Наименование подгруппы	Торговые наименования, представленные в аптечной сети «Диолла»	К устойчивости для подгрупп
J05AC	Циклические амины	Ремантадин табл.0,05г №20 Биосинтез ОАО (Россия); Орвирем фл.сироп 100мл Олифен корпорация ЗАО (Россия); Ремантадин табл.0,05г №20 Татхимфармпрепараты ОАО (Россия); Ремантадин табл.0,05г №20 Биохимик ОАО (Россия); Ремантадин табл.0,05г №20 Olainfarm A.S (Латвия); Ремантадин Олайнфарм табл.0,05г №20 Olainfarm A.S (Латвия)	0,334 0,556 0,425 0,312 0,033 0,041
		СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ	0,284
J05AH	Ингибиторы нейраминидазы	Тамифлю капс.75мг №10 F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария); Тамифлю пор.д/приг.сусп.д/приема внутрь 12мг/мл 30г F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария); Реленза пор.д/инг.доз. 5 мг/доза №4 дозы, ротадиски №5 Glaxo Wellcome Production (Франция)	0,041 0,005 0,014
		СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ	0,020
J05AX	Прочие противовирусные препараты	Арбидол капс.100мг №10 Фармстандарт-Лексредства ОАО (Россия); Арбидол табл.50мг №20 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Арбидол капс.100мг №20 Фармстандарт-Лексредства ОАО (Россия); Арбидол табл.50мг №10 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Арбидол капс.100мг №40 Фармстандарт-Лексредства ОАО (Россия); Анаферон детский табл.№20 Материа Медика Холдинг НФП ООО (Россия); Анаферон табл.№20 Материа Медика Холдинг НФП ООО (Россия); Кагоцел табл.12мг №10 Ниармедик Плюс ООО (Россия); Изопринозин табл.500мг №50 Lusomedicamenta-Sociedade Tecnica Farmaceutica (Португалия); Изопринозин табл.500мг №30 Lusomedicamenta-Sociedade Tecnica Farmaceutica (Португалия); Изопринозин табл.500мг №20 Lusomedicamenta-Sociedade Tecnica Farmaceutica (Португалия); Лавомакс табл.п/о 125мг №6 Нижфарм ОАО (Россия); Амиксин табл.125мг №10 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Амиксин табл.125мг №6 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Амиксин табл.60мг №10 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Лавомакс табл.п/о 125мг №10 Нижфарм ОАО (Россия); Ингавирин капс.90мг №7 Валента Фармацевтика ОАО (Россия); Оксолин мазь наз.0,25% 10г Нижфарм ОАО (Россия); Оксолин мазь наз.0,25% 10г Зеленая дубрава (Россия); Оксолин мазь наз.0,25% 10г Биосинтез ОАО (Россия); Оксолин мазь наз.0,25% 10г STADA ARZNEIMITTEL AG (Германия)	0,888 0,836 0,866 0,822 0,825 0,967 0,931 0,890 0,427 0,332 0,252 0,715 0,962 0,937 0,556 0,822 0,551 0,055 0,005 0,033 0,014
		СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ	0,628
	Итого	СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТА УСТОЙЧИВОСТИ ДЛЯ ГРУППЫ	0,311

Коэффициент обновления (Ko). Количество новых торговых наименований противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ поступивших в продажу в аптечную сеть за период 1 год составило 11 ТН, общий ассортимент

Код АТХ	Наименование под-группы	Торговые наименования, представленные в аптечной сети «Диолла»	Новый (Н) / старый (С) ЛП в зависимости от поступления в аптечную сеть
J05AC	Циклические амины	Ремантадин табл.0,05г №20 Биосинтез ОАО (Россия); Орвирем фл.сироп 100мл Олифен корпорация ЗАО (Россия); Ремантадин табл.0,05г №20 Татхимфармпрепараты ОАО (Россия); Ремантадин табл.0,05г №20 Биохимик ОАО (Россия); Ремантадин табл.0,05г №20 Olainfarm A.S (Латвия); Ремантадин Олайнфарм табл.0,05г №20 Olainfarm A.S (Латвия)	C C H H N H
		К обновления для подгруппы	4/6 = 0,667
J05AH	Ингибиторы нейраминидазы	Тамифлю капсул.75мг №10 F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария); Тамифлю порошк./пригодн.суспензии/приема внутрь 12мг/мл 30г F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария); Реленза порошок/ингаляционная доза 5 мг/доза №4 дозы, ротадиски №5 Glaxo Wellcome Production (Франция)	C H C
		К обновления для подгруппы	1/3 = 0,333
J05AX	Прочие противовирусные препараты	Арбидол капсулы.100мг №10 Фармстандарт-Лексредства ОАО (Россия); Арбидол таблетки.50мг №20 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Анаферон детский препарат.№20 Материа Медика Холдинг НФП ООО (Россия); Анаферон таблетированный.№20 Материа Медика Холдинг НФП ООО (Россия); Кагоцел таблетки.12мг №10 Ниармедик Плюс ООО (Россия); Изопринозин таблетки.500мг №50 Lusomedicamenta-Sociedade Tecnica Farmaceutica (Португалия); Изопринозин таблетки.500мг №30 Lusomedicamenta-Sociedade Tecnica Farmaceutica (Португалия); Изопринозин таблетки.500мг №20 Lusomedicamenta-Sociedade Tecnica Farmaceutica (Португалия); Лавомакс таблетки.порошок 125мг №6 Нижфарм ОАО (Россия); Амиксин таблетки.125мг №10 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Амиксин таблетки.125мг №6 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Амиксин таблетки.60мг №10 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Лавомакс таблетки.порошок 125мг №10 Нижфарм ОАО (Россия); Ингавирин капсулы.90мг №7 Валента Фармацевтика ОАО (Россия); Оксолин мазь назальная.0,25% 10г Нижфарм ОАО (Россия); Оксолин мазь назальная.0,25% 10г Зеленая дубrava (Россия); Оксолин мазь назальная.0,25% 10г Биосинтез ОАО (Россия); Оксолин мазь назальная.0,25% 10г STADA ARZNEIMITTEL AG (Германия)	C C H C C C C C C H H C C C C C C C H H H

		К обновления для подгруппы	6/21 = 0,286
	Итого	КОЭФФИЦИЕНТ ОБНОВЛЕНИЯ ДЛЯ ГРУППЫ	0,367

Коэффициент гармоничности (Кгр). Количество новых торговых наименований противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ (год регистрации 2009, 2010 и 2011 гг.) в аптечной сети составило 14ТН, общий ассортимент противовирусных препаратов составляет 30ТН (таблица 7.8), следовательно, $K_{гр.} = (17/30) / (13/30) = 1,309$

Таблица 7.8 - Распределение новых и старых противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в аптечной сети «Диолла» в зависимости от даты государственной регистрации

Код АТХ	Наименование подгруппы	Торговые наименования, представленные в аптечной сети «Диолла»	Новый (Н) / старый (С) ЛП в зависимости от даты гос. регистрации
J05AC	Циклические амины	Ремантадин табл.0,05г №20 Биосинтез ОАО (Россия); Орвирем фл.сироп 100мл Олифен корпорация ЗАО (Россия); Ремантадин табл.0,05г №20 Татхимфармпрепараты ОАО (Россия); Ремантадин табл.0,05г №20 Биохимик ОАО (Россия); Ремантадин табл.0,05г №20 Olainfarm A.S (Латвия); Ремантадин Олайнфарм табл.0,05г №20 Olainfarm A.S (Латвия)	07.04.2009(Н) 20.03.2008(С) 29.12.2006(С) 18.08.2010(Н) 24.03.2009(Н) 24.03.2009(Н)
		К гармоничности для подгруппы	= (2/6)/(4/6) = 0,499
J05AH	Ингибиторы нейраминидазы	Тамифлю капс.75мг №10 F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария); Тамифлю пор.д/приг.сусп.д/приема внутрь 12мг/мл 30г F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария); Реленза пор.д/инг.доз. 5 мг/доза №4 дозы, ротадиски №5 Glaxo Wellcome Production (Франция)	09.06.2010(Н) 07.06.2010(Н) 31.05.2007(С)
		К гармоничности для подгруппы	= (1/3)/(2/3) = 0,499
J05AX	Прочие противовирусные препараты	Арбидол капс.100мг №10 Фармстандарт-Лексредства ОАО (Россия); Арбидол табл.50мг №20 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Арбидол капс.100мг №20 Фармстандарт-Лексредства ОАО (Россия); Арбидол табл.50мг №10 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Арбидол капс.100мг №40 Фармстандарт-Лексредства ОАО (Россия); Анаферон детский табл.№20 Материа Медика Холдинг НФП ООО (Россия); Анаферон табл.№20 Материа Медика Холдинг НФП ООО (Россия); Кагоцел табл.12мг №10 Ниармедик Плюс ООО (Россия); Изопринозин табл.500мг №50 Lusomedicamenta-Sociedade Tecnica Farmaceutica (Португалия); Изопринозин табл.500мг №30 Lusomedicamenta-Sociedade Tecnica Farmaceutica (Португалия); Изопринозин табл.500мг №20 Lusomedicamenta-Sociedade Tecnica	10.05.2007(С) 19.11.2007(С) 10.05.2007(С) 19.11.2007(С) 10.05.2007(С) 31.05.2007(С) 10.03.2009(Н) 19.11.2007(С) 18.09.2008(С) 18.09.2008(С) 18.09.2008(С)

		Farmaceutica (Португалия); Лавомакс табл.п/о 125мг №6 Нижфарм ОАО (Россия); Амиксин табл.125мг №10 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Амиксин табл.125мг №6 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Амиксин табл.60мг №10 Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия); Лавомакс табл.п/о 125мг №10 Нижфарм ОАО (Россия); Ингавирин капс.90мг №7 Валента Фармацевтика ОАО (Россия); Оксолин мазь наз.0,25% 10г Нижфарм ОАО (Россия); Оксолин мазь наз.0,25% 10г Зеленая дубрава (Россия); Оксолин мазь наз.0,25% 10г Биосинтез ОАО (Россия); Оксолин мазь наз.0,25% 10г STADA ARZNEIMITTEL AG (Германия)	28.09.2009(Н) 24.01.2008(С) 24.01.2008(С) 24.01.2008(С) 28.09.2009(Н) 07.08.2008(С) 24.11.2009(Н) 12.04.2010(Н) 09.06.2010(Н) 15.08.2011(Н)
		К гармоничности для подгруппы	= (14/21) / (7/21) = 2,00
	Итого	КОЭФФИЦИЕНТ ГАРМОНИЧНОСТИ ДЛЯ ГРУППЫ	= (17/30) / (13/30) = 1,309

Приложение 8

Результаты анализа фармацевтического рынка спреев по фирмам производителям (ФП), странам производителям (СП),
по признаку вхождения в перечень ЖНВЛП

Таблица 8.1 - Сводные данные по анализу спреев по фирмам производителям (ФП)

№	Код АТХ	Наименование подгруппы	Фирма произ- води- тель (ФП)	Уд. вес ФП в категории спрей	ФП			
					российские		иностранн	
					Количес- тво ФП	Уд.вес в подгруп- пе, %	Коли- чество ФП	Уд.вес в подгруп- пе, %
1	A01AD	Прочие препараты для местного лечения заболеваний полости рта	4	2,99	1	25,00	3	75,00
2	A07EA	Кортикостероиды для местного применения	1	0,75	0	0,00	1	100,00
3	C01DA	Органические нитраты	6	4,48	5	83,33	1	16,67
4	D01AC	Производные имидазола	4	2,99	2	50,00	2	50,00
5	D01AE	Прочие противогрибковые препараты для местного применения	6	4,48	3	50,00	3	50,00
6	D03AX	Прочие препараты, способствующие нормальному рубцеванию	1	0,75	0	0,00	1	100,00
7	D04AB	Анестетики местные	2	1,50	1	50,00	1	50,00
8	D06BB	Противовирусные препараты	1	0,75	1	100,00	0	0,00
9	D08AC	Бигуаниды и амидины	1	0,75	1	100,00	0	0,00
10	D08AG	Препараты йода	1	0,75	1	100,00	0	0,00
11	D08AX	Антисептики и дезинфицирующие препараты другие	1	0,75	0	0,00	1	100,00
12	D11AX	Прочие дерматологические препараты	2	1,50	2	100,00	0	0,00
13	G04A	Уроантисептики	1	0,75	1	100,00	0	
14	H01BA	Вазопрессин и его аналоги	4	2,99	0	0,00	4	100,00
15	H05BA	Препараты кальцитонина	3	2.24	1	33,33	2	66,67
16	L02AE	Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	1	0,75	1	100,00	0	0,00
17	L03AA	Колонистимулирующие факторы	1	0,75	1	100,00	0	0,00
18	L03AB	Интерфероны	2	1,50	2	100,00	0	0,00
19	L03AX	Иммуностимуляторы другие	1	0,75	1	100,00	0	0,00

20	L04AX	Другие иммунодепрессанты	2	1,50	2	100,00	0	0,00
21	M02AA	Нестероидные противовоспалительные препараты для местного назначения	3	2,24	0	0,00	3	100,00
22	N01BB	Амиды	1	0,75	1	100,00	0	0,00
23	N02CC	Селективные агонисты 5HT1-рецепторов	2	1,50	1	50,00	1	50,00
24	N04	Противопаркинсонические препараты	1	0,75	1	100,00	0	
25	R01A	Деконгестанты и другие назальные препараты для местного применения	1	0,75	0	0,00	1	100,00
26	R01AA	Адреномиметики	30	22,39	9	30,00	21	70,00
27	R01AB	Адреномиметики в комбинации с другими препаратами	3	2,24	3	100,00	0	0,00
28	R01AC	Противоаллергические препараты	2	1,50	1	50,00	1	50,00
29	R01AD	Кортикостероиды	9	6,72	1	11,11	8	88,89
30	R01AX	Прочие препараты для местного применения при заболеваниях носа	13	9,70	6	46,15	7	53,85
31	R02AA	Антисептические препараты	14	10,45	6	42,86	8	57,14
32	R03BA	Глюкокортикоиды	7	5,22	1	14,29	6	85,71
33	R03BC	Противоаллергические средства, кроме глюкокортикоидов	2	1,50	0	0,00	2	100,00
34	R07AX	Прочие препараты для лечения заболеваний органов дыхания	1	0,75	1	100,00	0	0,00
		Итого:	134	100	57 (42,53% от всех ФП)	-----	77 (57,47 % от всех ФП)	-----

Таблица 8.2 - Сводные данные по анализу спреев по странам производителям (СП)

№	Код АТХ	Наименование подгруппы	Страна произво- дитель (СП)	Уд. вес СП в кате- гории спрей, %	СП			
					Россия		Другие страны	
					Количе- ство СП	Уд.вес в подгруп- пе, %	Количе- ство СП	Уд.вес в подгруп- пе, %
1	A01AD	Прочие препараты для местного лечения заболеваний полости рта	4	4,40	1	25,00	3	75,00
2	A07EA	Кортикостероиды для местного применения	1	1,10	0	0,00	1	100,00
3	C01DA	Органические нитраты	2	2,20	1	83,33	1	16,67
4	D01AC	Производные имидазола	3	3,30	1	50,00	2	50,00
5	D01AE	Прочие противогрибковые препараты для местного применения	4	4,40	1	50,00	3	50,00
6	D03AX	Прочие препараты, способствующие нормальному рубцеванию	1	1,10	0	0,00	1	100,00
7	D04AB	Анестетики местные	2	2,20	1	50,00	1	50,00
8	D06BB	Противовирусные препараты	1	1,10	1	100,00	0	0,00
9	D08AC	Бигуаниды и амидины	1	1,10	1	100,00	0	0,00
10	D08AG	Препараты йода	1	1,10	1	100,00	0	0,00
11	D08AX	Антисептики и дезинфицирующие препараты другие	1	1,10	0	0,00	1	100,00
12	D11AX	Прочие дерматологические препараты	1	1,10	1	100,00	0	0,00
13	G04A	Уроантисептики	1	1,10	1	100,00	0	
14	H01BA	Вазопрессин и его аналоги	4	4,40	0	0,00	4	100,00
15	H05BA	Препараты кальцитонина	3	3,30	1	0,00	2	100,00
16	L02AE	Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	1	1,10	1	100,00	0	0,00
17	L03AA	Колонистимулирующие факторы	1	1,10	1	100,00	0	0,00
18	L03AB	Интерфероны	1	1,10	1	100,00	0	0,00
19	L03AX	Иммуностимуляторы другие	1	1,10	1	100,00	0	0,00
20	L04AX	Другие иммунодепрессанты	1	1,10	1	100,00	0	0,00
21	M02AA	Нестероидные противовоспалительные препараты для местного назначения	2	2,20	0	0,00	2	100,00
22	N01BB	Амиды	1	1,10	1	100,00	0	0,00
23	N02CC	Селективные агонисты 5HT1-рецепторов	2	2,20	1	50,00	1	50,00
24	N04	Противопаркинсонические препараты	1	1,10	1	100,00	0	

25	R01A	Деконгестанты и другие назальные препараты для местного применения	1	1,10	0	0,00	1	100,00
26	R01AA	Адреномиметики	13	14,29	1	30,00	12	70,00
27	R01AB	Адреномиметики в комбинации с другими препаратами	1	1,10	1	100,00	0	0,00
28	R01AC	Противоаллергические препараты	2	2,20	1	50,00	1	50,00
29	R01AD	Кортикостероиды	8	8,79	1	11,11	7	88,89
30	R01AX	Прочие препараты для местного применения при заболеваниях носа	8	8,79	1	46,15	7	53,85
31	R02AA	Антисептические препараты	9	9,89	1	42,86	8	57,14
32	R03BA	Глюкокортикоиды	6	6,59	1	14,29	5	85,71
33	R03BC	Противоаллергические средства, кроме глюкокортикоидов	1	1,10	0	0,00	1	100,00
34	R07AX	Прочие препараты для лечения заболеваний органов дыхания	1	1,10	1	100,00	0	0,00

Таблица 8.3 - Сводные данные по анализу спреев по признаку вхождения в перечень ЖНВЛП

№	Код АТХ	Наименование	Количество ТН ЛП	ЛП входящие в список ЖНВЛП	
				Количество ТН	Уд.вес в подгруппе, %
1	A01AD	Прочие препараты для местного лечения заболеваний полости рта	7	---	---
2	A07EA	Кортикостероиды для местного применения	1	1	1,76
3	C01DA	Органические нитраты	7	4	7,14
4	D01AC	Производные имидазола	5	---	---
5	D01AE	Прочие противогрибковые препараты для местного применения	7	---	---
6	D03AX	Прочие препараты, способствующие нормальному рубцеванию	2	---	---
7	D04AB	Анестетики местные	2	2	3,57
8	D06BB	Противовирусные препараты	1	---	---
9	D08AC	Бигуаниды и амидины	1	1	1,76
10	D08AG	Препараты йода	1	---	---
11	D08AX	Антисептики и дезинфицирующие препараты другие	1	---	---
12	D11AX	Прочие дерматологические препараты	2	---	---
13	G04A	Уроантисептики	2	---	---
14	H01BA	Вазопрессин и его аналоги	5	5	8,93
15	H05BA	Препараты кальцитонина	3	3	5,36
16	L02AE	Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	3	---	---
17	L03AA	Колонистимулирующие факторы	1	---	---
18	L03AB	Интерфероны	2	---	---
19	L03AX	Иммуностимуляторы другие	2	---	---
20	L04AX	Другие иммунодепрессанты	3	---	---
21	M02AA	Нестероидные противовоспалительные препараты для местного назначения	4	---	---
22	N01BB	Амиды	1	---	---
23	N02CC	Селективные агонисты 5HT1-рецепторов	2	---	---
24	N04	Противопаркинсонические препараты	1	---	---
25	R01A	Деконгестанты и другие назальные препараты для местного применения	3	---	---
26	R01AA	Адреномиметики	52	25	44,64
27	R01AB	Адреномиметики в комбинации с другими препаратами	6	---	---

28	R01AC	Противоаллергические препараты	5	---	---
29	R01AD	Кортикостероиды	13	10	17,86
30	R01AX	Прочие препараты для местного применения при заболеваниях носа	18	---	---
31	R02AA	Антисептические препараты	22	---	---
32	R03BA	Глюкокортикоиды	7	3	5,36
33	R03BC	Противоаллергические средства, кроме глюкокортикоидов	2	2	3,57
34	R07AX	Прочие препараты для лечения заболеваний органов дыхания	1	---	---

**Результаты анализа ассортимента назальных спреев на основе морской воды
(морской соли)**

Торговое наименование	Форма выпуска	Фирма производитель	Страна производитель	Состав	Форма выпуска	Условия хранения и срок годности	Условия отпуска из аптек
Доктор Тайсс алергол морская вода	спрей назальный	Др.Тайс с Натурварен ГмбХ	Германия	100 г. содержат: Сухой солевой остаток морской воды 0,99 г. Вспомогательные вещества: Очищенная вода 97,1 г. Бензалкония хлорид 50% раствор 0,01 г. Бензиловый спирт 0,4 г Хлористоводородная кислота 0,1Н – 1,5 г.	Круглые флаконы емкостью по 20 мл или 30 мл коричневого стекла с пластиковой закручивающейся крышкой, имеющей овальный носик и содержащей распылительное устройство в виде насоса. Носик закрывается полиэтиленовым защитным колпачком. Флакон помещается в картонную коробку с вложенной инструкцией по применению.	При температуре не выше 25°C в местах, недоступных для детей. Открытый флакон хранить не более 6 недель. Срок годности 3 года.	Без рецепта
Флуимарин	спрей назальный	Замбон С.П.А.	Италия	Вода морская 290 мл; вода для инъекций до 1000 мл. (соответствует 0,9% раствору натрия хлорида)	По 15 мл раствора (около 110 доз) в пластиковых флаконах с распылителем; по 1 или 3 флакона вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку. В упаковку с 3 флаконами дополнительно вкладывают стикер-маркер для флаконов.	При температуре ниже +30°C в недоступном для детей месте. Срок годности 2 года.	Без рецепта
Морена-зал	спрей назальный	МС-Вита ООО	Россия	Морская соль (в пересчете на сухое вещество) 1,08 г.; вода для инъекций до 100 мл. (соответствует 0,9% раствору натрия хлорида)	По 20, 50 и 100 мл. во флаконах полимерные с насадкой распылителем. Каждый флакон с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.	В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в местах, недоступных для детей. Срок годности 2 года.	Без рецепта
Физиомер	спрей назальный [для детей]	Лаборатории Гоемар С.А.	Франция	Стерильная изотоническая морская вода 100%	По 135 мл. препарата помещают в полиэтиленовый баллон, который помещают в резиновый рукав, оказывающий давление на поверхности	Хранить при температуре от -4°C до 35°C в местах недоступных для детей. Срок годности 3 года.	Без рецепта

					эластичного баллона. Резиновый рукав помещают в полиэтиленовый флакон, запечатанный полиэтиленовой пробкой. На каждый флакон наклеивают этикетку и помещают вместе с распылительной насадкой и инструкцией по применению в картонную пачку.		
Аква Марис	спрей назальный дозированный	Ядран Галенский Лабораторий АО	Хорватия	30 мл воды Адриатического моря с натуральными микроэлементами и 70 мл воды очищенной	По 30 мл препарата во флаконе из нейтрального стекла коричневого цвета, снабженном дозирующим устройством, распылительной головкой и защитной крышкой из пропиленна. По одному флакону с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.	Хранить при температуре не выше 25 ⁰ С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности 2 года.	Без рецепта
Физиомер	спрей назальный	Лаборатории Гоемар С.А.	Франция	Стерильная изотоническая морская вода 100%	По 135 мл. препарата помещают в полиэтиленовый баллон, который помещают в резиновый рукав, оказывающий давление на поверхности эластичного баллона. Резиновый рукав помещают в полиэтиленовый флакон, запечатанный полиэтиленовой пробкой. На каждый флакон наклеивают этикетку и помещают вместе с распылительной насадкой и инструкцией по применению в картонную пачку.	Хранить при температуре от -4 ⁰ С до 35 ⁰ С в местах недоступных для детей. Срок годности 3 года.	Без рецепта
Аква Марис	спрей для местного применения	Ядран Галенский Лабораторий АО	Хорватия	100% стерильный гипертонический раствор воды Адриатического моря, с натуральными солями и микроэлементами	По 30 мл препарата во флаконе из нейтрального стекла коричневого цвета, снабженном дозирующим устройством, распылительной головкой и защитной крышкой из пропиленна. По одному флакону с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.	Срок годности 3 года.	Без рецепта

Проект нормативной документации на лекарственную форму «Триазавирин
спрей»

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № _____
Дата регистрации «____» _____ 20__ г.

ООО «Завод Медсинтез», Россия
620144, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, д. 90а

ПРОЕКТ НОРМАТИВНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ

Триазавирин[®]

метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия & + морская соль + вода
для инъекций

спрей назальный, 10 мг/мл

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ООО «Завод Медсинтез», Россия

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

ООО «Завод Медсинтез», Россия

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ УПАКОВКА)

ООО «Завод Медсинтез», Россия

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

ООО «Завод Медсинтез», Россия

Спецификация
Триазавирин[®], спрей назальный 10 мг/мл
ООО «Завод Медсинтез»

Показатели	Методы	Нормы
1	2	3
Описание	Визуальный	Прозрачная желтого или желто-зеленого цвета жидкость
Подлинность: Триазавирин	ГФ XII; УФ-спектрофотометрия	УФ-спектр поглощения испытуемого раствора в области от 190 до 450 нм должен иметь максимумы при 256 ± 2 нм, 358 ± 2 нм и минимумы при 233 ± 2 нм, 298 ± 2 нм
Морская соль: - Натрий	ГФ XI; Характерная реакция на натрий (реакция А)	Образование желтого кристаллического осадка
- Магний	ГФ XI; Характерная реакция на магний	Образование белого кристаллического осадка, растворимого в разведенных минеральных кислотах и уксусной кислоте
- Кальций	ГФ XI; Характерная реакция на кальций (реакция А)	Образование белого осадка, нерастворимого в разведенной уксусной кислоте и растворе аммиака, растворимого в разведенных минеральных кислотах
- Калий	ГФ XI; Характерная реакция на кальций (реакция Б) ГФ XI; Характерная реакция на калий (реакция А)	Окрашивание пламени в кирпично-красный цвет Образование белого кристаллического осадка, растворимого в разведенных минеральных кислотах и растворах едких щелочей
- Хлориды	ГФ XI; Характерная реакция на хлориды	Образование белого творожистого осадка, нерастворимого в азотной кислоте разведенной и растворимого в растворе аммиака
- Сульфаты	ГФ XI; Характерная реакция на сульфаты	Образование белого осадка, нерастворимого в разведенных минеральных кислотах
Прозрачность	ГФ XII	Препарат должен быть прозрачным

Показатели	Методы	Нормы
1	2	3
Цветность	ГФ XII	Окраска препарата не должна превышать эталон Y ₂ или GY ₂
Сухой остаток	ГФ XI	Не менее 2,0 %
pH	ГФ XII; потенциометрически	От 7,00 до 7,50
Осмоляльность	ГФ XII; криоскопический	От 220 до 350 мОсм/кг воды
Проверка упаковки на герметичность	ГФ XI	Не должно наблюдаться выделение пузырьков газа
Определение процента выхода содержимого упаковки	ГФ XI	Не менее 90 %
Стерильность	ГФ XII; метод мембранной фильтрации	Должен быть стерильным
Количественное определение: Триазавирин	ГФ XII; УФ-спектрофотометрия	От 8,5 до 11,5 мг/мл
Натрий	ГФ XII; Атомно-абсорбционная спектрометрия	Не менее 2,5 мг/мл
Магний	ГФ XII; Атомно-абсорбционная спектрометрия	Не менее 0,32 мг/мл
Кальций	ГФ XII; Атомно-абсорбционная спектрометрия	Не менее 0,0074 мг/мл
Калий	ГФ XII; Атомно-абсорбционная спектрометрия	Не менее 0,09 мг/мл
Упаковка	По 20 мл во флаконы полимерные, разрешенные к применению МЗ РФ, с насадкой-распылителем разрешенной к применению МЗ РФ. На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся. Каждый флакон с инструкцией по применению помещают в пачку из картона по ГОСТ 7933-89. Групповая упаковка и транспортная тара в соответствии с ГОСТ 17768-90.	
Маркировка	В соответствии с ФСП	
Хранение	В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С	
Срок годности	2 года	

Состав:*Активные вещества:*

Метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия дигидрат - 1,00 г
(триазавирин)

(в пересчете на Метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия)
(ООО «Завод Медсинтез», Россия)

Морская соль (в пересчете на сухое вещество) - 1,00 г
ОАО «Синтез», Россия

Вспомогательное вещество:

Вода для инъекций до 100 мл
(ФС 42-2620-97)

Раствор содержит:

Метилтионитрооксодигидротриазолотриазинида натрия 10 мг/мл

Морская соль:

Натрий не менее 2,5 мг/мл

Магний не менее 0,32 мг/мл

Кальций не менее 0,0074 мг/мл

Калий не менее 0,09 мг/мл

Описание. Прозрачная желтого или желто-зеленого цвета жидкость.

Подлинность***Триазавирин***

Ультрафиолетовый спектр поглощения раствора препарата, приготовленного для количественного определения, в области от 190 до 450 нм должен иметь максимумы при 256 ± 2 нм, 358 ± 2 нм и минимумы при 233 ± 2 нм, 298 ± 2 нм. Положения максимумов и минимумов поглощения приведены на рис. 1.

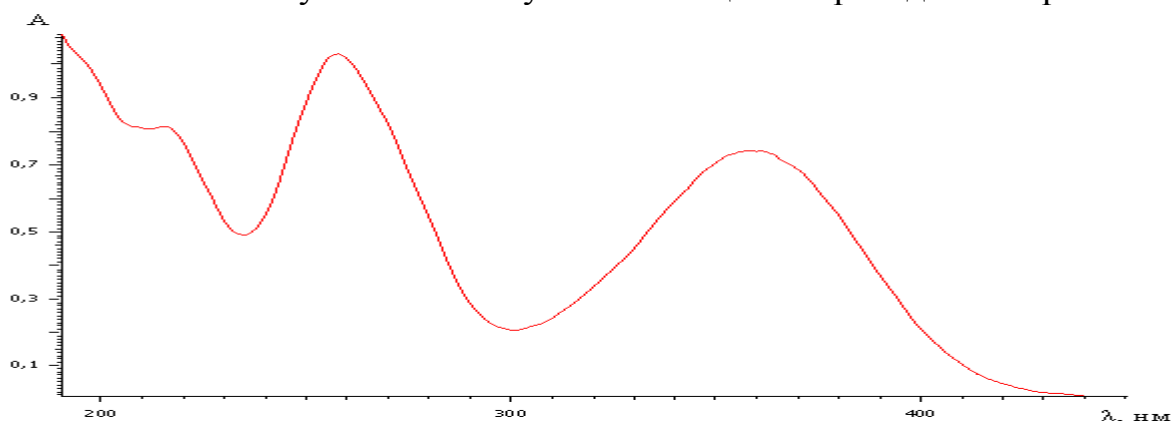


Рис.1. УФ-спектр испытуемого раствора

Морская соль

16 мл препарата, упаренные до 2 мл, дают характерную реакцию А на натрий – образование желтого кристаллического осадка (ГФ XI, вып. 1, с. 162), и характерную реакцию на магний – образование белого кристаллического осадка, растворимого в разведенных минеральных кислотах и уксусной кислоте (ГФ XI, вып. 1, с. 162).

60 мл препарата, упаренные до 3 мл, дают характерную реакцию А на кальций – образование белого осадка, нерастворимого в разведенной уксусной кислоте и растворе аммиака, растворимого в разведенных минеральных кислотах, характерную реакцию Б на кальций – окрашивание пламени в кирпично-красный цвет (ГФ XI, вып. 1, с. 161), характерную реакцию А на калий – образование белого кристаллического осадка, растворимого в разведенных минеральных кислотах и растворах едких щелочей (ГФ XI, вып. 1, с. 161).

Препарат дает характерную реакцию на хлориды – образование белого творожистого осадка, нерастворимого в азотной кислоте разведенной и растворимого в растворе аммиака (ГФ XI, вып. 1, с. 165).

Препарат дает характерную реакцию на сульфаты – образование белого осадка, нерастворимого в разведенных минеральных кислотах (ГФ XI, вып. 1, с. 164).

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ГФ XII ч. 1, с. 98).

Цветность. Окраска препарата не должна превышать эталон Y_2 или GY_2 (ГФ XII, ч. 1, с. 93).

Сухой остаток. 10 мл препарата выпаривают досуха на водяной бане и сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Остаток должен быть не менее 2 % (ГФ XI, вып. 1, с. 176).

pH. От 7,00 до 7,50 (потенциометрически; ГФ XII, ч. 1, с. 85).

Осмоляльность. Осмоляльность препарата должна быть от 220 до 350 мОсм/кг воды. Определение осмоляльности проводят на миллиосмометре-криоскопе термоэлектрического типа МТ-4, или аналогичном (ГФ XII, ч. 1, с. 78).

Проверка упаковки на герметичность. Не должно наблюдаться выделение пузырьков газа (ГФ XI, вып. 2, с. 137).

Определение процента выхода содержимого упаковки. Не менее 90 % (ГФ XI, вып. 2, с. 136).

Стерильность. Препарат должен быть стерильным. Испытание проводят в соответствии с ГФ XII, ч. 1, с. 150 методом мембранной фильтрации.

Количественное определение

Триазавирин

Испытуемый раствор. 0,5 мл препарата переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят объем раствора водой очищенной до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 358 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют воду очищенную.

Содержание $C_5H_3N_6NaO_3S$ (Метилтионитрооксодигидротриазолотриазинида натрия (Триазавирин)) в 1 мл препарата в миллиграммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \times 250 \times 10}{0,5 \times A_{1\text{см}}^{1\%}},$$

где: A – оптическая плотность испытуемого раствора;

250 – объем раствора в мерной колбе, в миллилитрах;

10 – коэффициент, учитывающий пересчет концентрации;

0,5 – объем испытуемого препарата, в миллилитрах;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения триазавирина в водном растворе морской соли при 358 нм, равный 404,55.

Содержание $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_6\text{NaO}_3\text{S}$ (Метилтионитрооксодигидротриазолотриазинида натрия (Триазавирина)) должно быть от 8,5 до 11,5 мг в 1 мл препарата.

Натрий

Испытуемый раствор. 1,0 мл препарата переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Измеряют эмиссию испытуемого раствора на атомно-абсорбционном спектрометре в режиме эмиссии при длине волны 589,0 нм и определяют содержание натрия по калибровочной кривой.

Содержание натрия в препарате (X) в мг/мл вычисляют по формуле:

$$X = \frac{100 \times 25 \times C}{1000} = 2,5 \times C,$$

где: 25, 100 – разведения препарата;

C – концентрация натрия в испытуемом растворе, найденная по калибровочной кривой, в мг/л.

Содержание натрия в препарате должно быть не менее 2,5 мг/мл (ГФ XII, ч. 1, с. 66).

Примечание

1. Приготовление стандартного раствора натрий-иона с концентрацией 25 мг/л. 12,5 мл эталонного раствора, содержащего 200 мкг ионов натрия в 1 мл, переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. Срок годности раствора – 3 сут.

2. Приготовление калибровочных растворов. В мерные колбы вместимостью 50 мл вносят по (1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0) мл стандартного раствора (25 мг/л натрий-иона), что соответствует содержанию ионов натрия (0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5) мг/л соответственно, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Растворы используют свежеприготовленными.

3. Установление калибровочной характеристики. Измеряют не менее двух раз эмиссию калибровочных растворов при длине волны 589,0 нм на атомно-абсорбционном спектрометре. Получают калибровочную характеристику в координатах: оптическая плотность – содержание натрия (мг/л). Калибровочную характеристику устанавливают при каждом измерении.

Магний

Испытуемый раствор. 1,0 мл препарата переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на атомно-абсорбционном спектрометре с лампой магния с полым катодом при длине волны 285,2 нм и определяют содержание магния по калибровочной кривой.

Содержание магния в препарате (X) в мг/мл вычисляют по формуле:

$$X = \frac{100 \times C}{1000} = 0,1 \times C,$$

где: 100 – разведение препарата;

C – содержание магния в испытуемом растворе, найденное по калибровочной кривой, в мг/л.

Содержание магния в препарате должно быть не менее 0,32 мг/мл (ГФ XII, ч. 1, с. 66).

Примечание

1. Приготовление стандартного раствора магний-иона с концентрацией 1000 мг/л. 0,5000 г порошка магния помещают в пробирку, осторожно по каплям прибавляют хлористоводородную кислоту концентрированную до растворения. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 500 мл, доводят объем раствора хлористоводородной кислотой 1 % до метки и перемешивают. Срок годности раствора – 1 мес.

2. Приготовление стандартного раствора магний-иона с концентрацией 100 мг/л. 5,0 мл стандартного раствора (1000 мг/л магний-иона) переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Срок годности раствора – 3 сут.

3. Приготовление калибровочных растворов. В мерные колбы вместимостью 50 мл переносят по (1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0) мл стандартного раствора (100 мг/л магний-иона), что соответствует содержанию ионов магния (2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0) мг/л соответственно, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Растворы используют свежеприготовленными.

4. Установление калибровочной характеристики. Измеряют не менее двух раз оптическую плотность калибровочных растворов при длине волны 285,2 нм на атомно-абсорбционном спектрометре с лампой магния с полым катодом. Получают калибровочную характеристику в координатах: оптическая плотность – содержание магния (мг/л). Калибровочную характеристику устанавливают при каждом измерении.

Кальций

Измеряют оптическую плотность препарата на атомно-абсорбционном спектрометре с лампой кальция с полым катодом при длине волны 422,7 нм и определяют содержание кальция по калибровочной кривой.

Содержание кальция в препарате (X) в мг/мл вычисляют по формуле:

$$X = \frac{C}{1000} = 0,001 \times C,$$

где: C – содержание кальция в испытуемом растворе, найденное по калибровочной кривой, в мг/л.

Содержание кальция в препарате должно быть не менее 0,0074 мг/мл (ГФ XII, ч. 1, с. 66).

Примечание

1. Приготовление стандартного раствора кальций-иона с концентрацией 100 мг/л. 25,0 мл эталонного раствора, содержащего 400 мкг ионов кальция в 1 мл, переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки. Срок годности раствора – 3 сут.

2. Приготовление калибровочных растворов. В мерные колбы вместимостью 50 мл переносят по (1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0) мл стандартного раствора (100 мг/л кальций-иона), что соответствует содержанию кальций-иона (2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0) мг/л соответственно, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Растворы используют свежеприготовленными.

3. Установление калибровочной характеристики. Измеряют не менее двух раз оптическую плотность калибровочных растворов при длине волны 422,7 нм на атомно-абсорбционном спектрометре с лампой кальция с полым катодом. Получают калибровочную характеристику в координатах: оптическая плотность – содержание кальция (мг/л). Калибровочную характеристику устанавливают при каждом измерении.

Калий

Испытуемый раствор. 1,0 мл препарата переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Измеряют эмиссию испытуемого раствора при длине волны 766,5 нм и определяют содержание калия по калибровочной кривой.

Содержание калия в препарате (X) в мг/мл вычисляют по формуле:

$$X = \frac{25 \times C}{1000} = 0,025 \times C,$$

где: 25 – разведение испытуемого раствора;

C – содержание калия в испытуемом растворе, найденное по калибровочной кривой, в мг/л.

Содержание калия в препарате должно быть не менее 0,09 мг/мл (ГФ XII, ч. 1, с. 66).

Примечание

1. Приготовление стандартного раствора калий-иона с концентрацией 50 мг/л. 8,3 мл эталонного раствора, содержащего 600 мкг ионов калия в 1 мл, переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Срок годности раствора – 3 сут.

2. Приготовление калибровочных растворов. В мерные колбы вместимостью 50 мл вносят по (1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0) мл стандартного раствора (50 мг/л калий-иона), что соответствует содержанию калий-иона (1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0) мг/л соответственно, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Растворы используют свежеприготовленными.

3. Установление калибровочной характеристики. Измеряют не менее двух раз эмиссию калибровочных растворов при длине волны 766,5 нм на атомно-абсорбционном спектрометре. Получают калибровочную характеристику в координатах: оптическая плотность – содержание калия (мг/л). Калибровочную характеристику устанавливают при каждом измерении.

Упаковка. По 20 мл во флаконы полимерные, разрешенные к применению МЗ РФ, с насадкой-распылителем разрешенной к применению МЗ РФ. На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся. Каждый флакон с инструкцией по применению помещают в пачку из картона по ГОСТ 7933-89.

Маркировка. На флаконе указывается: наименование предприятия-производителя, его товарный знак, адрес, телефон и факс, торговое наименование, знак ®, «метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия& + морская соль + вода для инъекций», состав, лекарственная форма, дозировка, объем в миллилитрах, способ применения, условия хранения, номер регистрационного удостоверения, номер серии, срок годности (годен до), «Противовирусное средство», «Стерильно», «Применять по назначению врача».

На коробке указывается: наименование предприятия-производителя, его товарный знак, адрес, телефон и факс, торговое наименование, знак ®, «метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия& + морская соль + вода для инъекций», состав, лекарственная форма, дозировка, объем в миллилитрах, способ применения, условия хранения, номер серии, номер регистрационного удостоверения, срок годности (годен до), дата выпуска, штрих-код, «Противовирусное средство», «Стерильно», «Применять по назначению врача», «Отпускается без рецепта», «Препарат следует хранить в местах, недоступных для детей».

Транспортирование. В соответствии с ГОСТ 17768-90.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

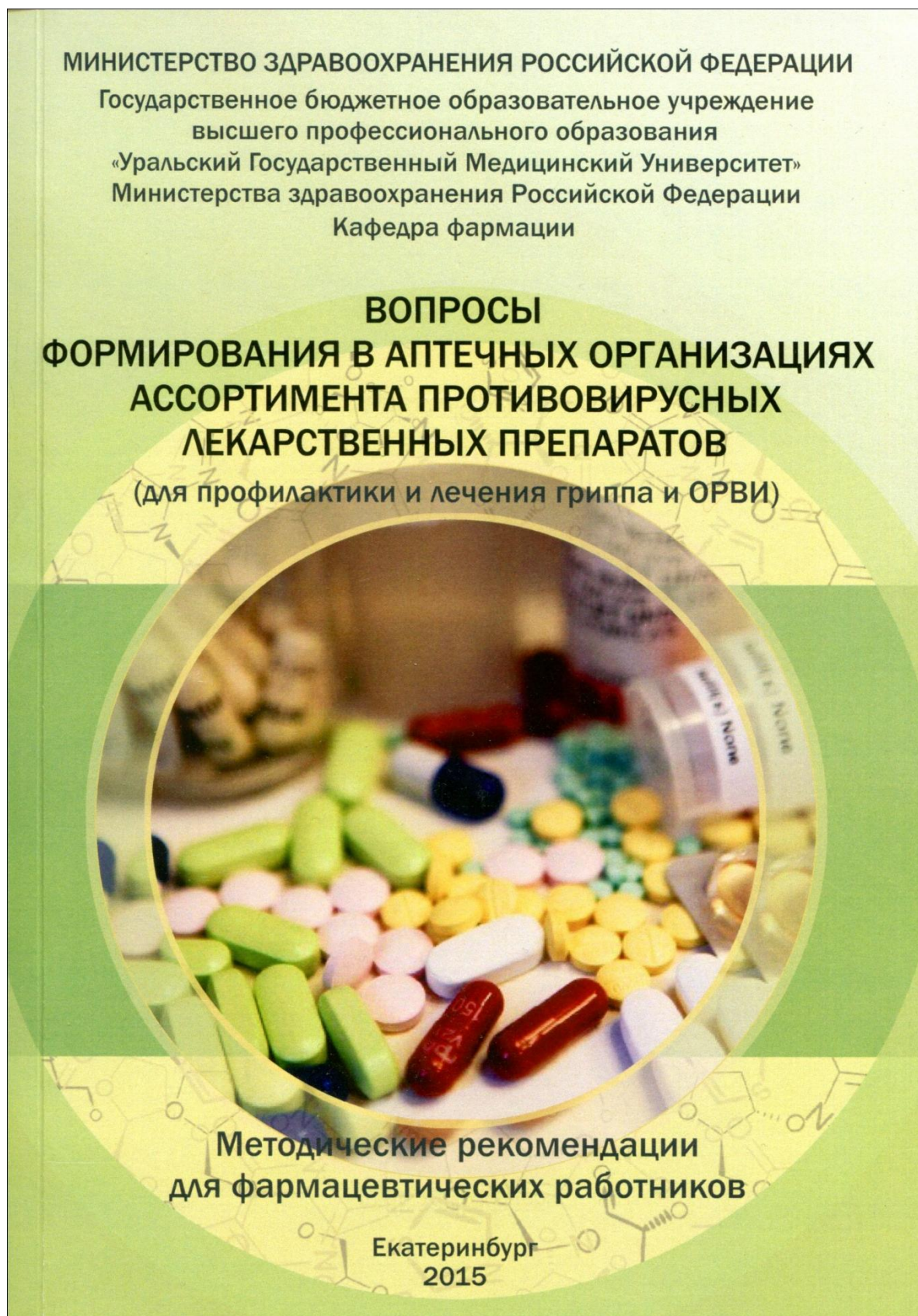
Срок годности. 2 года.

Примечание. Реактивы, эталонные растворы, приведенные в настоящей фармакопейной статье предприятия, описаны в соответствующих разделах Государственной Фармакопеи Российской Федерации XII издания, часть 1.

Генеральный директор
ООО «Завод Медсинтез»

Подкорытов А.Б.

Титульные листы и содержание опубликованных монографий и пособий



УДК 615.1

Кинев М.Ю., Петров А.Ю., Мельникова О.А. Вопросы формирования в аптечных организациях ассортимента противовирусных лекарственных препаратов (для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ) : Методические рекомендации для фармацевтических работников / Под редакцией д.фарм.н., проф. А.Ю. Петрова. – УГМУ, 2015. – 115с.

ISBN 978-5-89895-717-9

Рекомендовано к изданию Ученым советом фармацевтического факультета ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России 22 мая 2015 г.

Базируясь на данных анализа литературных источников, исследования потребительских предпочтений при выборе противовирусных лекарственных препаратов, изучения структуры ассортимента продаж противовирусных лекарственных препаратов авторами были разработаны подходы к формированию ассортимента противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики и лечения гриппа и ОРВИ в аптечных организациях.

Методические рекомендации для фармацевтических работников помогут рационально спланировать ассортимент противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в аптечных организациях.

Рецензенты:

И.Н. Андреева – д.фарм.н., профессор кафедры УЭФ ФПО ГБОУ ВПО Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России

М.М. Овчаренко - зам.директора по коммерции ГУПСО «Фармация» г.Екатеринбурга

ISBN 978-5-89895-717-9

© УГМУ, 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Введение	4
1. Теоретические и методологические основы формирования ассортимента в аптечной организации	6
1.1. Характеристика и классификация противовирусных лекарственных средств	6
1.2. Маркетинговая составляющая в управлении ассортиментом аптечной организации	23
2. Подходы к формированию ассортимента противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и орви в аптечной организации	27
3. Методические рекомендации по формированию ассортимента противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и орви в аптечной организации	34
3.1. Формирование ассортимента на основе изучения структуры заболеваемости и стандартов оказания медицинской помощи	34
3.2. Методика анализа ассортиментной политики противовирусных препаратов в аптечных организациях	48
3.3. Формирование ассортимента противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в аптечной организации на основе анкетного опроса потребителей	84
Список использованной литературы	90
Приложение 1. Анкета для потребителя фармацевтической продукции	101
Приложение 2. Информация по противовирусным лекарственным препаратам	106

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования

«Уральский Государственный Медицинский Университет»

Кафедра фармации

ИНСТРУМЕНТЫ МАРКЕТИНГА В УПРАВЛЕНИИ АССОРТИМЕНТОМ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Учебно-методическое пособие

Екатеринбург
2015

Министерство здравоохранения Российской Федерации
государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра фармации

М.Ю. Кинев, А.Ю. Петров, О.А. Мельникова

**ИНСТРУМЕНТЫ МАРКЕТИНГА В УПРАВЛЕНИИ АССОРТИМЕНТОМ
АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ**

Учебно-методическое пособие

Екатеринбург
2015

УДК 615.1

Кинев М.Ю., Петров А.Ю., Мельникова О.А. Инструменты маркетинга в управлении ассортиментом аптечных организаций: учебно-методическое пособие. – УГМУ, 2015. – с.

ISBN 978-5-89895--

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов 3,4 и 5 курсов фармацевтического факультета. Поможет научить студентов рационально планировать ассортимент лекарственных препаратов в аптечных организациях.

Рецензенты:

И.Н. Андреева – д.фарм.н., профессор кафедры УЭФ ФПО ГБОУ ВПО Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России

Л.М. Ганичева - д.фарм.н., зав.кафедрой Управления и экономики фармации и медицинского и фармацевтического товароведения ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России

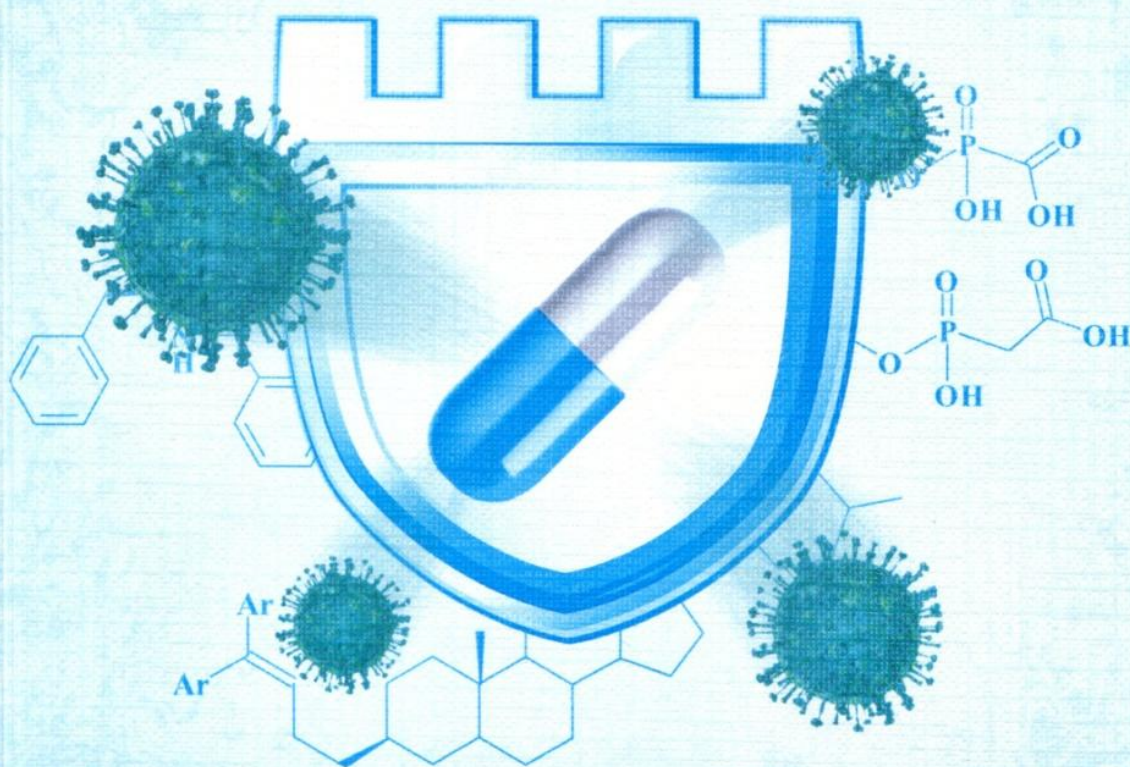
ISBN 978-5-89895--

© УГМУ, 2015

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет

Мельникова О.А., Петров А.Ю., Уломский Е.Н.,
Кинев М.Ю., Зырянов В.А.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ



Екатеринбург
2014

УДК 615.2, 615.4, 615.07

Современные подходы к созданию противовирусных средств./ Мельникова О.А., Петров А.Ю., Уломский Е.Н., Кинев М.Ю., Зырянов В.А. Екатеринбург: УГМУ, 2014.- 191 с.

ISBN 978-5-89895-637-0

В данной монографии рассматриваются аспекты создания современных противовирусных средств. Книга предназначена для практической работы аспирантов, научных работников и может быть полезной для студентов фармацевтических факультетов, обучающихся по специальности 060108 Фармация.

Ответственный редактор д.ф.н. Петров А.Ю.

Рецензенты: д.м.н. Борзунов В.М.

д.ф.н. Андреева И.Н.

ISBN 978-5-89895-637-0

©УГМУ, 2014 г.

Акты внедрения

УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
ЗАО «МФПДК «БИОТЭК»
Г.В. Левицкий

04 2015 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предложение для внедрения: Методические рекомендации для фармацевтических работников «**ВОПРОСЫ ФОРМИРОВАНИЯ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ АССОРТИМЕНТА ПРОТИВОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ** (для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ)».

Кем и когда разработано: кафедрой фармации ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2014 г.

Авторы: старший преподаватель кафедры фармации Кинев М.Ю., заведующий кафедрой фармации, д.фарм.н., профессор Петров А.Ю., доцент кафедры фармации, д.фарм.н., доцент Мельникова О.А.

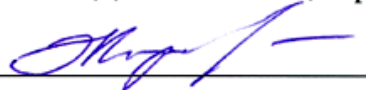
Место внедрения: департамент развития группы компаний «БИОТЭК»

Эффективность внедрения: на основании материалов проведенных исследований, ЗАО «МФПДК «БИОТЭК» разработан бизнес-план формирования ассортиментного портфеля противовирусных препаратов и лекарственных форм препаратов для организации промышленного выпуска на предприятиях группы компаний «БИОТЭК»: ОАО «Биосинтез» (Пенза), ОАО «Марбиофарм» (Йошкар-Ола).

Замечания и предложения: рекомендуется провести полноценный анализ рынка всех лекарственных форм противовирусного действия, проанализировать перспективные разработки FDA и предложить полную линейку лекарственных форм с оценкой потребности рынка каждой из лекарственных форм.

Ответственный за внедрение:

Жоров Б.М. – Директор Департамента развития производства и инвестиций ЗАО «МФПДК «БИОТЭК», к.ф.н.

 Б.М.Жоров



УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор

ООО «Б.Браун Медикал»

Петухов М.М.

2015 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предложение для внедрения: Методические рекомендации для фармацевтических работников «**ВОПРОСЫ ФОРМИРОВАНИЯ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ АССОРТИМЕНТА ПРОТИВОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ** (для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ)».

Кем и когда разработано: кафедрой фармации ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2014 г.

Авторы: старший преподаватель кафедры фармации Кинев М.Ю., заведующий кафедрой фармации, д.фарм.н., профессор Петров А.Ю., доцент кафедры фармации, д.фарм.н., доцент Мельникова О.А.

Место внедрения: отдел маркетинга (ассортиментной политики) и отдел регистрации лекарственных средств ООО «Б.Браун Медикал»

Эффективность внедрения: на основании представленных в издании исследований в области рынка противовирусных средств и рекомендаций по формированию ассортиментного портфеля оптового звена фармацевтического рынка разработан перспективный план продаж новых противовирусных средств в аптечные и лечебно-профилактические учреждения.

Замечания и предложения: рекомендуется продолжить исследования с целью представления картины рынка всех противовирусных средств и средств применяемых в противовирусной терапии более широкого спектра заболеваний, в т.ч. краевых патологий (клещевой энцефалит, ККГЛ, ГЛПС и т.д.)

Ответственные за внедрение:

Околелова М.С., начальник отдела регистрации, к.ф.н.

М.С.Околелова

Фролова С.И., руководитель подразделения внебольничного ухода

С.И.Фролова

Васильченко С.А., руководитель подразделения госпитального ухода

С.А.Васильченко



УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор

ООО «Гематек»

Захарченко М.В.

«30» марта 2015 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предложение для внедрения: Методические рекомендации для фармацевтических работников «**ВОПРОСЫ ФОРМИРОВАНИЯ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ АССОРТИМЕНТА ПРОТИВОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ)**».

Кем и когда разработано: кафедрой фармации ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2014 г.

Авторы: старший преподаватель кафедры фармации Кинев М.Ю., заведующий кафедрой фармации, д.фарм.н., профессор Петров А.Ю., доцент кафедры фармации, д.фарм.н., доцент Мельникова О.А.

Место внедрения: отдел маркетинга (ассортиментной политики)

Эффективность внедрения: на основании представленных в издании исследований в области рынка противовирусных средств и рекомендаций по формированию ассортиментного портфеля предприятий и оптового звена фармацевтического рынка разработан перспективный план внедрения новых противовирусных средств в производство.

Замечания и предложения: рекомендуется продолжить исследования с целью представления картины рынка всех противовирусных средств и средств применяемых в противовирусной терапии более широкого спектра заболеваний, в т.ч. краевых патологий (клещевой энцефалит, ККГЛ, ГЛПС и т.д.)

Ответственные за внедрение:

Кружков М.А., директор завода

М.А.Кружков

Благадир Н.С., руководитель отдела продаж

Н.С.Благадир

Жаворонкова Е.В., заместитель директора по производству

Е.В.Жаворонкова

УТВЕРЖДАЮ
 Директор ГУПСО «Фармация»
 г.Екатеринбург
 Жуковская Г. А.

« 02 » _____ 2015 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предложение для внедрения: Методические рекомендации для фармацевтических работников по формированию ассортимента противовирусных лекарственных препаратов в аптечных организациях «Вопросы формирования в аптечных организациях ассортимента противовирусных лекарственных препаратов (для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ)».

Кем и когда разработано: кафедрой фармации ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2015 г.

Авторы: соискатель кафедры фармации Кинев М.Ю., заведующий кафедрой фармации, д.фарм.н., профессор Петров А.Ю., доцент кафедры фармации, д.фарм.н., доцент Мельникова О.А.

Место внедрения: Аптечная сеть ГУПСО «Фармация», Екатеринбург, Сибирский тракт, 49

Эффективность внедрения: рациональное формирование ассортимента противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ, разработка комплекса мер по эффективному управлению ассортиментом противовирусных препаратов.

Замечания и предложения: может быть рекомендовано к более широкому внедрению в деятельность аптечных организаций, что позволит способствовать более рациональному закупу противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ и повысит качество оказываемой помощи населению.

Ответственный за внедрение:

Зам.Директора по коммерции _____ М.М.Овчаренко

УТВЕРЖДАЮ
 Директор аптечной сети
 ЕМУП «Здоровье» г.Екатеринбурга
 С.В.Софронов
 «01» _____ 2015 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ:
 Методические рекомендации для фармацевтических работников
 «ВОПРОСЫ ФОРМИРОВАНИЯ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ
 АССОРТИМЕНТА ПРОТИВОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
 ПРЕПАРАТОВ (ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И
 ОРВИ)».

2. КЕМ ПРЕДЛОЖЕНО, АДРЕС: ГБОУ ВПО «Уральский
 государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра
 фармации (Адрес: г.Екатеринбург, ул.Репина, 3).

3. АВТОРЫ: соискатель кафедры фармации Кинев М.Ю., заведующий
 кафедрой фармации, д.фарм.н., профессор Петров А.Ю., доцент кафедры
 фармации, д.фарм.н., доцент Мельникова О.А.

4. ГДЕ И КОГДА ВНЕДРЕНО: в аптечной сети ЕМУП «Здоровье»
 г.Екатеринбурга (Адрес: г.Екатеринбург, ул.Пушкина, 16) в 2015 году.

5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ: методические рекомендации,
 предложенные авторами, позволили оптимизировать структуру ассортимента
 противовирусных лекарственных препаратов в аптечной сети; разработанная
 методика позволила определить уровень управления ассортиментом в
 аптечной сети, провести оценку ассортиментной политики и на основании
 этого предложить пути ее оптимизации.

6. ЗАМЕЧАНИЯ И ПРЕДЛОЖЕНИЯ: рекомендуется провести
 дополнительные исследования фармацевтического рынка с целью
 исследования ассортимента противовирусных лекарственных препаратов,
 используемых для лечения и профилактики других вирусных инфекций.

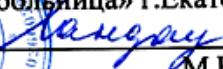
Ответственный за внедрение:

Заместитель директора аптечной сети ЕМУП «Здоровье» г.Екатеринбурга

Г.В. Кудряшова

Руководитель отдела маркетинга

О.А. Смуткина

УТВЕРЖДАЮ
Начальник аптечной сети
«Новая больница» г.Екатеринбург

М.Н.Ландау
«» 2015 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Методические рекомендации для фармацевтических работников «Вопросы формирования в аптечных организациях ассортимента противовирусных лекарственных препаратов (для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ)»

Кем и когда разработано: кафедрой фармации ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2015 г.

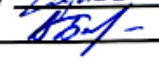
Авторы: соискатель кафедры фармации Кинев М.Ю., заведующий кафедрой фармации, д.фарм.н., профессор Петров А.Ю., доцент кафедры фармации, д.фарм.н., доцент Мельникова О.А.

Место внедрения: аптечная сеть ООО МО «Новая больница» г.Екатеринбург, ул.Заводская,29

Эффективность внедрения: повышение эффективности обеспечения противовирусными лекарственными препаратами больных гриппом и ОРВИ; рациональное формирование ассортимента противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ

Замечания и предложения: может быть рекомендовано к более широкому внедрению в деятельность аптечных организаций, что позволит способствовать более рациональному закупу противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ и повысит качество оказываемой помощи населению.

Ответственные за внедрение:

Специалист по маркетингу  Саркеев Е.А.
Специалист по закупкам  Бекенева Г.В.

УТВЕРЖДАЮ
Директор ЕМУП Аптека 418
г.Екатеринбург


Шиянова Лариса Олеговна

«08» апреля

2015 г.

М.П.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предложение для внедрения: Методические рекомендации для фармацевтических работников «Вопросы формирования в аптечных организациях ассортимента противовирусных лекарственных препаратов (для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ)».

Кем и когда разработано: кафедрой фармации ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2015 г.

Авторы: соискатель кафедры фармации Кинев М.Ю., заведующий кафедрой фармации, д.фарм.н., профессор Петров А.Ю., доцент кафедры фармации, д.фарм.н., доцент Мельникова О.А.

Место внедрения: ЕМУП Аптека 418 г.Екатеринбург, ул. Белоярская, 26

Эффективность внедрения: повышение эффективности обеспечения противовирусными лекарственными препаратами больных гриппом и ОРВИ; рациональное формирование ассортимента противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ

Замечания и предложения: может быть рекомендовано к более широкому внедрению в деятельность аптечных организаций, что позволит способствовать более рациональному закупу противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ и повысит качество оказываемой помощи населению.

Ответственный за внедрение:

Зам.Директора



Н.Н.Пермякова

государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
400131, Российская Федерация, Волгоградская область
город Волгоград, пл. Партийной Борьлы, 1
ИНН 3444048472, КПП 344401001 ОКАТО 18401395410
УФК по Волгоградской области (ГБОУ ВПО «ВолГМУ»)
Минздрава России л/с 20296X15820
БИК 041806001 р/с 40501810100002000002
ГРКЦ ГУ Банка России по Волгоградской области, г. Волгоград
Тел (8442) 38-50-05, факс (8442) 55-17-71
e-mail: post@volgmed.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ГБОУ ВПО Вол-
гоградский государственный медицинский
университет Минздрава России, д.м.н., профес-
сор



Стаценко М.Е.

2014 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс

Предмет внедрения: блок исследований по изучению химических и технологических свойств противовирусных препаратов различных химических групп.

Кем предложен: авторским коллективом доцентом Мельниковой О.А., профессором Петровым А.Ю., ассистентом Киневым М.Ю., ассистентом Поморцевой Н.С.

Источник информации: учебно-методическое пособие «Противовирусные лекарственные средства» разработанное коллективом авторов на базе ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России.

Где и кем внедрено: ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра фармацевтической технологии и биотехнологии.

Цель внедрения: использование учебно-методического пособия в научной работе при проведении исследований по изучению химических и технологических свойств противовирусных препаратов различных химических групп, в учебном процессе при обучении студентов фармацевтического факультета, для повышения квалификации провизоров.

Ответственный за внедрение: зав. кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии, д.ф.н., доцент Сысуев Б.Б.

Результаты внедрения: материалы, предоставленные коллективом авторов ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, позволили расширить область исследований по изучению химических и технологических свойств противовирусных препаратов различных химических групп.

Эффективность и целесообразность внедрения: закрепление и углубление знаний и умений студентов, а также расширения понятий по исследованию по изучению химических и технологических свойств противовирусных препаратов различных химических групп.

Дата внедрения: сентябрь 2014 г.

Зав. кафедрой фармацевтической
технологии и биотехнологии,
д.ф.н., доцент

Сысуев Б.Б.

государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
400131, Российская Федерация, Волгоградская область,
город Волгоград, пл. Павших Борцов, 1
ИНН 3444048472, КПП 344401001, ОКАТО 18401395000
УФК по Волгоградской области (ГБОУ ВПО ВолГМУ
Минздрава России д/с 20296X15820)
БИК 041806001 р/с 40501610100002000002
ГРКЦ ГУ Банка России по Волгоградской области, г. Волгоград
Тел (8442) 38-50-05, факс (8442) 55-17-70
e-mail: post@volgmed.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ГБОУ ВПО Вол-
гоградский государственный медицинский
университет Минздрава России, д.м.н., профес-
сор



Стаценко М.Е.

2014 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс

Предмет внедрения: методы маркетингового анализа изучения фармацевтического рынка противовирусных лекарственных препаратов Российской Федерации а также система менеджмента качества при производстве противовирусных препаратов.

Кем предложен: авторским коллективом д.ф.н. Мельниковой О.А., д.ф.н. Петровым А.Ю., д.х.н. Уломским Е.Н., Киневым М.Ю., к.х.н. Зыряновым В.А.

Источник информации: монография «Современные подходы к созданию противовирусных средств» разработанная коллективом авторов на базе ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России.

Где и кем внедрено: ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра управления и экономики фармации и медицинского и фармацевтического товароведения.

Цель внедрения: использование монографии в научной работе при проведении исследований по маркетинговому анализу, в учебном процессе при обучении студентов фармацевтического факультета, для повышения квалификации провизоров.

Ответственный за внедрение: зав. кафедрой управления и экономики фармации и медицинского и фармацевтического товароведения, д.ф.н., профессор Ганичева Л.М.

Результаты внедрения: материалы, предоставленные коллективом авторов ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, позволили расширить область применения маркетингового анализа и системы менеджмента при изучении противовирусных средств.

Эффективность и целесообразность внедрения: закрепление и углубление знаний и умений студентов, а также расширения механизмов анализа рынка противовирусных средств.

Дата внедрения: сентябрь 2014 г.

Зав. кафедрой управления и экономики
фармации и медицинского и
фармацевтического товароведения,
д.ф.н., профессор

Ганичева Л.М.



Государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Уральский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России)
ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, 620028
Тел. (343) 371-34-90; факс 371-64-00
E-mail: usma@usma.ru
ИНН/КПП 6658017389/665801001

№ _____
на № _____ от _____

Утверждаю
Ректор ГБОУ ВПО УГМУ
Минздрава России
Проф. д.м.н. Кутепов С.М.

«8» сентября 2014 г.

**Акт внедрения в учебный процесс
Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
профессионального образования «Уральский государственный медицинский
университет» Минздрава России учебно-методического пособия авторов доц.
Мельниковой О.А., проф. Петрова А.Ю., асс. Кинева М.Ю., Поморцевой Н.С.
«Противовирусные лекарственные средства»**

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя (зав. кафедрой Фармации, д.ф.н., профессора Петрова А.Ю.) и членов (доцента кафедры д.ф.н. Мельниковой О.А., доцента кафедры к.х.н. Зырянова В.А., старшего преподавателя Гофенберг М.А.) удостоверяем, что учебно-методическое пособие авторов доц. Мельниковой О.А., проф. Петрова А.Ю., асс. Кинева М.Ю., Поморцевой Н.С. «Противовирусные лекарственные средства» успешно внедрено в учебный процесс кафедры «Фармации» с 4 сентября 2014 года. Результативность внедрения положительная. Представленные в учебно-методическом пособии материалы по противовирусным лекарственным средствам легли в основу тем, связанных с изучением раздела фармакологии гетероциклов в фармацевтической химии. Данное пособие содержит в приложении частные фармакопейные статьи на фармацевтические субстанции и готовые лекарственные формы из отечественных и зарубежных фармакопей, что позволяет студенту на основании их проводить полный фармакопейный анализ препаратов. Особый интерес представляет фармакопейная статья на фармацевтическую субстанцию «Триазавирин» Учебно-методическое пособие также активно используется в учебном процессе студентов 4 и 5 курсов очного отделения и 4, 5 курсов заочного отделения фармацевтического факультета, при подготовке интернов, аспирантов и соискателей.

Председатель: зав. Кафедрой Фармации
Профессор, д.ф.н.

Петров А.Ю.

Члены комиссии:
Доцент кафедры, д.ф.н.

Мельникова О.А.

Доцент кафедры, к.х.н.

Зырянов В.А.

Старший преподаватель

Гофенберг М.А.

Подписи Петрова А.Ю., Мельниковой О.А., Зырянова В.А., Гофенберг М.А.
Заверяю Нач. УК ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России



Петренко В.Д.



Государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Уральский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России)
ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, 620028
Тел. (343) 371-34-90; факс 371-64-00
E-mail: usma@usma.ru
ИНН/КПП 6658017389/665801001

№ _____
на № _____ от _____

Утверждаю
Ректор ГБОУ ВПО УГМУ
Минздрава России
Проф., д.м.н. Кутепов С.М.
« 5 » сентября 2014 г.



**Акт внедрения в учебный процесс
Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
профессионального образования «Уральский государственный медицинский
университет» Минздрава России монографии авторов д.ф.н. Мельниковой О.А., д.ф.н.
Петрова А.Ю., д.х.н. Уломского Е.Н., Кинева М.Ю., к.х.н. Зырянова В.А. «Современные
подходы к созданию противовирусных средств»**

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя (зав. кафедрой Фармации, д.ф.н., профессора Петрова А.Ю.) и членов (доцента кафедры д.ф.н. Мельниковой О.А., доцента кафедры к.х.н. Зырянова В.А., доцента, к.ф.н. Главатских С.А.) удостоверяем, что монография авторов д.ф.н. Мельниковой О.А., д.ф.н. Петрова А.Ю., д.х.н. Уломского Е.Н., Кинева М.Ю., к.х.н. Зырянова В.А. «Современные подходы к созданию противовирусных средств» успешно внедрена в учебный процесс кафедры «Фармации» с 3 сентября 2014 года. Результативность внедрения положительная. Представленные в монографии материалы по современным подходам к созданию противовирусных средств легли в основу тем, связанных с изучением фармацевтической химии (анализ лекарственных веществ, производных индола, гуанина, тетрагидронафталина, адамантана и др.), что доказывает высокую важность и профессионально - педагогическую эффективность данной монографии. Раздел монографии «Система менеджмента качества при производстве противовирусных препаратов» лег в основу изучения дисциплины «Система GMP, GDP в современном фармацевтическом производстве». Монография «Современные подходы к созданию противовирусных средств» также активно используется в учебном процессе студентов фармацевтического факультета, при подготовке провизоров-интернов, слушателей курсов повышения квалификации.

Председатель: зав. кафедрой
Фармации
Профессор, д.ф.н.

Петров А.Ю.

Члены комиссии:
Доцент кафедры, д.ф.н.

Мельникова О.А.

Доцент кафедры, к.х.н.

Зырянов В.А.

Доцент кафедры, к.ф.н.



Главатских С.А.

Подписи Петрова А.Ю., Мельниковой О.А., Зырянова В.А., Главатских С.А.
Заверяю Нач. УК ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России

Петренко В.Д.



Государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Уральский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России)
ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, 620028
Тел. (343) 371-34-90; факс 371-64-00
E-mail: usma@usma.ru
ИНН/КПП 6658017389/665801001

на № _____ от _____

Утверждаю»
Проректор по довузовской и
постдипломной подготовке
ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России
Проф., д.м.н. Сабитов А.У.

« 4 » сентября 2014 г.



**Акт внедрения в учебный процесс
Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
профессионального образования «Уральский государственный медицинский
университет» Минздрава России результатов научных исследований, выполненных на
кафедре фармации**

Предложение – внедрение: спрей на основе триазиавирина, обладающий противовирусным действием.

Разработчики: д.ф.н. Мельникова О.А., д.ф.н. Петров А.Ю., Кинев М.Ю.

Место использования: учебный процесс на кафедре фармации при преподавании цикла «Система GMP в фармацевтической промышленности».

Внедрено: 2 сентября 2014 года при чтении лекции специалистам фармацевтической промышленности на курсах усовершенствования.

Значимость внедрения: получение информации о новых разработках кафедры фармации и их внедрение в фармацевтическую промышленность.

Ответственный за внедрение: к.х.н. доцент Мельников М.Ю.

М.Ю. Мельников

Председатель: зав. кафедрой
Фармации
Профессор, д.ф.н.

А.Ю. Петров

Петров А.Ю.

Члены комиссии:
Доцент кафедры, д.ф.н.

О.А. Мельникова

Мельникова О.А.

Доцент кафедры, к.х.н.

В.А. Зырянов

Зырянов В.А.

Доцент, к.ф.н.

С.А. Главатских

Главатских С.А.

Подписи Петрова А.Ю., Мельниковой О.А., Зырянова В.А., Главатских С.А.

Заверяю Нач. УК ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России



Петренко В.Д.

Утверждаю
Генеральный директор
ООО «Завод Медсинтез»
Подкорытов А.Б.

«1» 2014 г.

 профессор, д.ф.н. Гаврилин М.В.

Общество с ограниченной ответственностью
«ЗАВОД МЕДСИНТЕЗ»

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
ООО «ЗАВОД МЕДСИНТЕЗ»

Подкорытов А.Б.

20 13 г.

Экз. № ____



ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ
на производство назального спрея «Триазавирин спрей»
ЛР – 52317999 – 23 – 2013

Срок действия до 22» октября 2016г.

Новоуральск

Общество с ограниченной ответственностью
«ЗАВОД МЕДСИНТЕЗ»

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
ООО «ЗАВОД МЕДСИНТЕЗ»

Подкорытов А.Б.

«12» _____ 2014 г.

Экз. № _____



ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ
на производство назального спрея «Триазавирин спрей»
ОПР – 52317999 – 23 – 2014

Срок действия до «12» нояб. 2019.

Новоуральск

**Федеральная служба по интеллектуальной собственности
Федеральное государственное бюджетное учреждение**

**«Федеральный институт промышленной собственности»
(ФИПС)**

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСН-3, 125993

Телефон (8-499) 240-60-15 Факс (8-495) 531-63-18

УВЕДОМЛЕНИЕ О ПОСТУПЛЕНИИ ЗАЯВКИ

12.02.2015	007595	2015104847
<i>Дата поступления</i>	<i>Входящий №</i>	<i>Регистрационный №</i>

ДАТА ПОСТУПЛЕНИЯ оригинал документа 12 ФЕВ 2015 007595		(31) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ № ВХОДЯЩИЙ № (43) ДАТА ПЕРЕВОДА интеллектуальной собственности на интеллектуальную фазу
☐ (46) (информационный листок о государственной регистрации изобретения) ☐ (47) (листок о государственной регистрации изобретения)	АДРЕС ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ РФ, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3 ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России Мурашевский В.З. Телефон: +7 343 371 63 21 Факс: +7 343 376 40 00 E-mail: usm@ugmu.ru АДРЕС ДЛЯ СЕКРЕТНОЙ ПЕРЕЛИСКИ	
ЗАЯВЛЕНИЕ о выдаче патента Российской Федерации на изобретение		в Федеральную службу по интеллектуальной собственности Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСН-3, 125993
(54) НАЗВАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ НАЗАЛЬНОГО СПРЕЯ НА ОСНОВЕ НАТРИЕВОЙ СОЛИ 2-МЕТИЛТИО-4-НИТРО-1,3,4-ТРИАЗОЛ-5-И-С-12,4-ТРИАЗИН-7-ОНА, ДИГИДРАТА И МОРСКОЙ СОЛИ, ОБЛАДАЮЩАЯ ПРОТИВОВИРУСНЫМ ДЕЙСТВИЕМ		
(71) ЗАЯВИТЕЛЬ (Полностью полное или неполное наименование (полного, сокращенного, фирменного, полного названия фирмы и полный почтовый адрес) Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации» (ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России) РФ, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3 Указанное лицо является: ☐ государственным заказчиком ☐ муниципальным заказчиком интеллектуальной работы (указать наименование) ☐ выполняем работ по ☐ государственному ☐ муниципальному контракту. заказчик работ (указать наименование)		ОГРН 1036602643990 КОД страны по стандарту ВОИС ST. 3 (или ее сокращение) RU
Контакт от № (74) ПРЕДСТАВИТЕЛЬ(И) ЗАЯВИТЕЛЯ Указавшему(им) лицу(лицам) (наименование(наименования) лица(лиц), действующего(действующих) для ведения дела по патентному делу от его(их) имени в Федеральной службе по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. Фамилия, имя, отчество (если оно имеется): 1. Мурашевская Валера Зуфировна Адрес: РФ, 620016, г. Екатеринбург, ул. Краснолесья, 14 корп. 1 кв. 57 2. Мурашев Азам Ахдарович Адрес: РФ, 620016, г. Екатеринбург, ул. Краснолесья, 14 корп. 1 кв. 57		Является: ☒ Патентным агентом ☐ Адвокатом 2. ☐ Иное лицо Контакт: Факс: +7 343 567 83 93 E-mail: gtm@yandex.ru

ОТД №17

6 ФЕВ 2015

(240 60 15

Резов

Количество листов	32	Фамилия лица, принявшего документы Рыкова М.А.
Количество документов, подтверждающих уплату пошлины	1	
Количество изображений	0	

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

УДК 615.1

№ госрегистрации

Инв.№ *ФФ - 15/002 - 15*

УТВЕРЖДАЮ

Проректор ГБОУ ВПО УГМУ, доктор
медицинских наук, профессор
Ю.В.Мандра
« *30* » *марта* 2015 г.

ОТЧЕТ

о выполнении НИР по теме:

**«Анализ ассортимента противовирусных лекарственных препаратов аптечной
сети «Диолла» за период с 1 января 2012 по 31 декабря 2012 г. и разработка ме-
тодики управления»**

Научный руководитель, доктор
фармацевтических наук, профессор,
зав.кафедрой фармации



А.Ю.Петров

ЕКАТЕРИНБУРГ
2015

РЕФЕРАТ

Проведен анализ ассортимента противовирусных лекарственных препаратов, предназначенных для лечения и профилактики гриппа, представленных в аптечной сети «Диолла» Свердловской области (13 аптек) за период с 1 января 2012 по 31 декабря 2012 г. Предложена методика управления ассортиментом для группы противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ.

В качестве объекта анализа выступали товарные отчеты аптечной сети «Диолла» за период с 1 января 2012 по 31 декабря 2012 г. Статистическая обработка товарных отчетов по продажам противовирусных лекарственных препаратов выполнялась на базе кафедры фармации ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России.

Результаты исследования включены в диссертационную работу Кинева М.Ю. на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук на тему «Современные подходы к разработке лекарственного препарата для профилактики вирусных инфекций».

Отчет включает 47 стр. текста, 6 рис., 20 табл.

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Научный руководитель, д.ф.н., профессор,
зав.кафедрой фармации



А.Ю.Петров

Научный руководитель, д.ф.н., доцент,
доцент кафедры фармации



О.А.Мельникова

Старший преподаватель кафедры
фармации



М.Ю.Кинев

Генеральный директор аптечной
сети «Диолла»



Д.Б.Карпов