

КИНЕВ МИХАИЛ ЮРЬЕВИЧ

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

14.04.03 – организация фармацевтического дела

14.04.01 – технология получения лекарств

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Мельникова Ольга Александровна доктор фармацевтических наук, доцент ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Петров Александр Юрьевич доктор фармацевтических наук, профессор ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Хаджиева Захра Джамалеевна доктор фармацевтических наук, профессор, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры технологии лекарств

Гурьянова Марина Николаевна кандидат фармацевтических наук, доцент, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры организации, экономики и истории фармации факультета очного обучения

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск

Защита состоится «15» декабря 2015 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2, тел. (342) 233-55-01.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614070, г. Пермь, ул. Крупской, 46.

Текст диссертации размещен на сайте ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России <http://www.pfa.ru> «3» сентября 2015 г.

Дата размещения объявления о защите диссертации на сайте Министерства образования и науки Российской Федерации <http://www.mon.gov.ru> «___» _____ 2015 г.

Автореферат, отзыв научного руководителя и объявление о защите диссертации размещены на сайте ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России <http://www.pfa.ru> «___» _____ 2015 г.

Автореферат разослан «___» _____ 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Н.В. Слепова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Н.В. Свистунова, 2014; V.L. Ligon, 2005). В мире каждый год болеют гриппом и ОРВИ до 500 миллионов человек, а в Российской Федерации (РФ) до 30 миллионов человек (Н.Д. Ющук и др., 2007; Э.Г. Деева, 2008; Т.С. Салтыкова, 2010; Н.В. Свистунова, 2014; Е.А. Смородинцева, 2009). 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 (О.И. Киселев и др., 2012; L. Kaiser, R. B. Couch, G. J. Galasso. et al., 1999; W. W. Thompson, D. K. Shay, E. Weintraub et al., 2004). Лечение гриппа и его осложнений приводит к большим затратам в системе здравоохранения, что неблагоприятно сказывается на экономике страны (Ф.И. Ершов, 2006).

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., Морозовой Е.В. и Крахмалева И.С. – 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 РФ и Свердловской области (СО).

4. Изучить фармацевтический рынок лекарственных форм для назального применения на территории РФ.

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 ГЛФ, установить подлинность ингредиентов и провести их 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, нормативной – 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 РФ и по СО, Министерства здравоохранения СО, медицинских и аптечных организаций, Территориального фонда обязательного медицинского страхования СО; 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; АВС-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 СО, 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 разработке современных научно-методологических подходов к созданию лечебно-профилактического противовирусного лекарственного препарата базирующихся на проведении маркетинговых исследований фармацевтического рынка и выявлении факторов, влияющих на уровень потребления противовирусных лекарственных препаратов с целью выявления необходимости в разработке нового лекарственного препарата.

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 РФ, 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, монография «Современные подходы к созданию противовирусных средств» (Мельникова О.А., Петров А.Ю., Уломский Е.Н., Кинев М.Ю., Зырянов В.А.).

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 РФ и СО.

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

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 получения 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** представлена актуальность работы, цель и задачи, методология и методы исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, степень достоверности данных, апробация результатов, личное участие автора и положения, выносимые на защиту.

Глава 1. Современное состояние исследований противовирусных лекарственных средств и дисперсных лекарственных форм. Представлены данные о современном состоянии исследований противовирусных ЛС в историческом аспекте и их классификациях; о лечении гриппа и острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) в РФ с позиции нормативно-законодательной базы; о маркетинговых инструментах, используемых при создании новых ЛФ; об аэродисперсных ЛФ; о новом перспективном противовирусном ЛП и его возможности применения в составе ЛФ лечебно-профилактического действия. Наиболее перспективной с точки зрения лечебно-профилактического действия против гриппа и ОРВИ является ЛФ спрей. В качестве наиболее перспективного противовирусного средства был выбран препарат «Триазавирин».

Глава 2. Этапы исследования, объекты, материалы и методы. Исследование проводилось на основании методологии, которая включала в себя 3 этапа (рис.1).

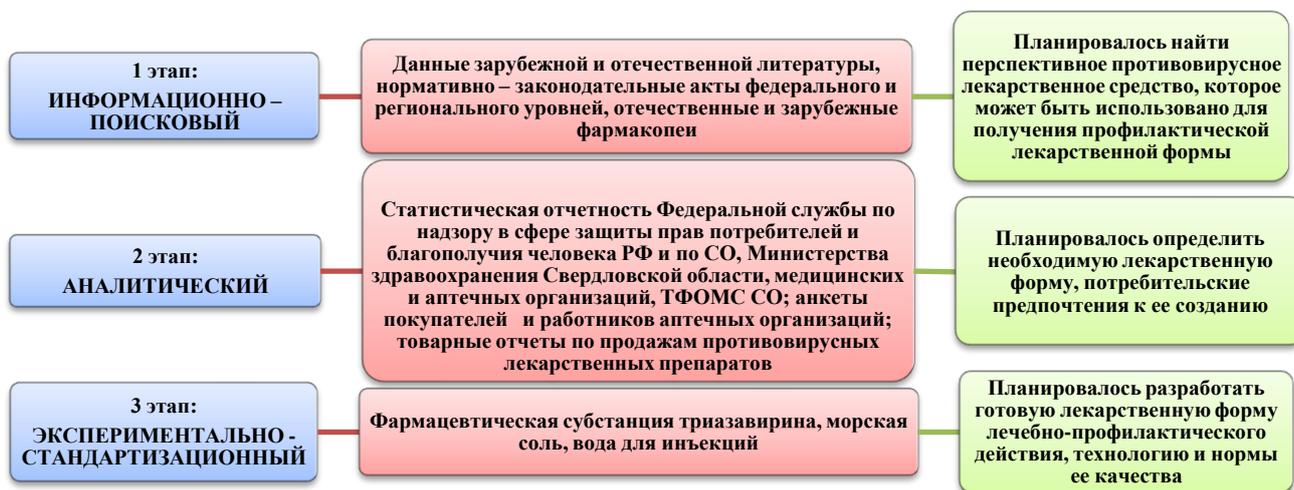


Рисунок 1 – Этапы проведения исследования

Глава 3. Маркетинговые исследования в рамках изучения рынка и факторов, влияющих на объем и структуру потребления противовирусных лекарственных препаратов. Представлены результаты анализа заболеваемости гриппом и ОРВИ в РФ и СО, контент - анализа фармацевтического рынка противовирусных ЛС РФ, маркетингового исследования рынка противовирусных ЛС СО, фармацевтического рынка аэродисперсных ЛФ РФ.

Анализ уровня заболеваемости населения ОРВИ (грипп+ОРЗ) в РФ за период 2000-2012 гг. и СО за период 2004-2012 гг., проведенный с использованием метода наименьших квадратов позволил выявить многолетнюю тенденции к росту уровня заболеваемости ОРВИ (рис.2).

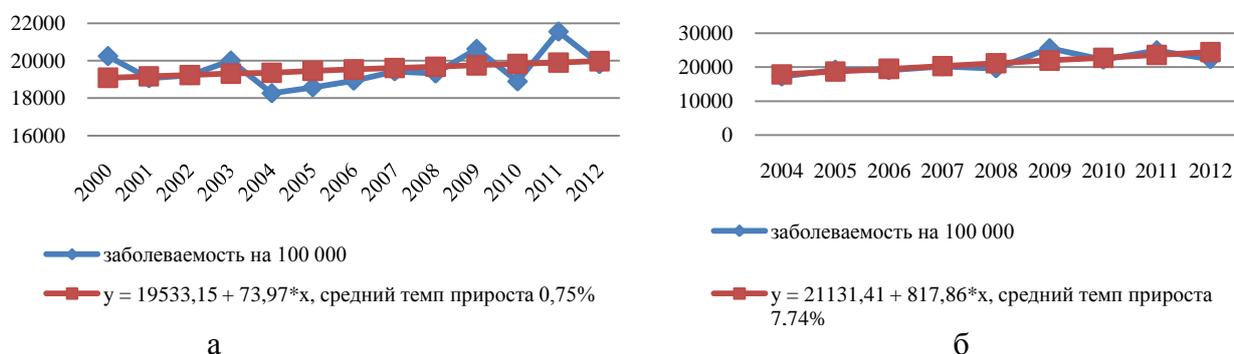


Рисунок 2 – Заболеваемость ОРВИ в РФ за период 2000 – 2012 гг. (а) и в СО за период 2004 – 2012 гг. (б) (показатель на 100 тыс. населения)

Контент - анализ фармацевтического рынка противовирусных ЛС РФ показал, что изучаемый сегмент представлен подгруппой «J05A Противовирусные препараты прямого действия» включающую в себя 8 подгрупп, 39МНН и 253 торговых наименований (ТН).

Наибольшим количеством МНН представлена подгруппа «Прочие противовирусные лекарственные препараты», наибольшим количеством торговых наименований (ТН), производителей (ФП), стран производителей (СП) представлена подгруппа «Нуклеозиды и нуклеотиды». По формам выпуска (ФВ) наибольшим разнообразием отличается подгруппа «Прочие противовирусные лекарственные препараты» (рис.3).

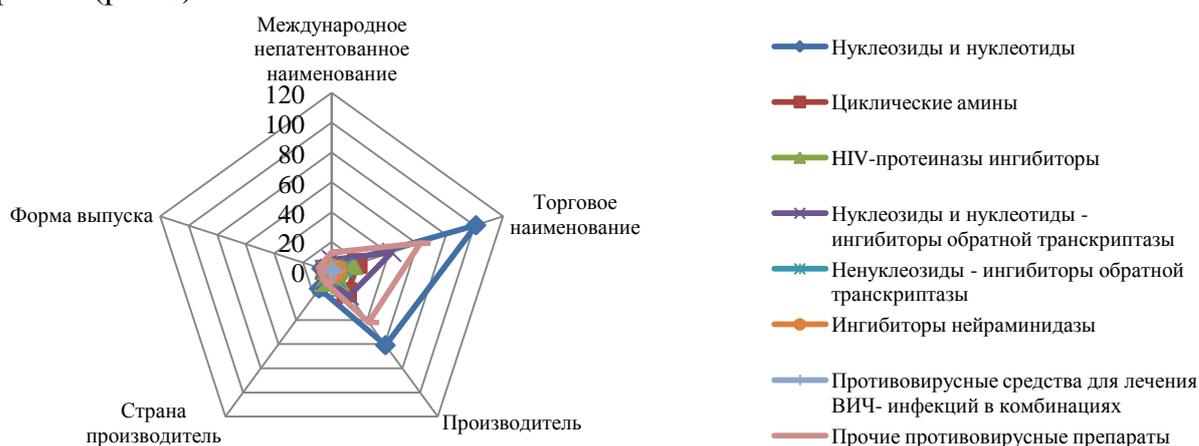


Рисунок 3 - Сводные результаты контент-анализа номенклатуры фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств РФ по подгруппам

Было установлено, что на рынке противовирусных ЛП в основном присутствуют таблетированные ЛФ (37,94%), а назальные ЛФ (капли и спреи (аэрозоли) для носа) отсутствуют (рис.4), поэтому актуальным является разработка данных ЛФ.

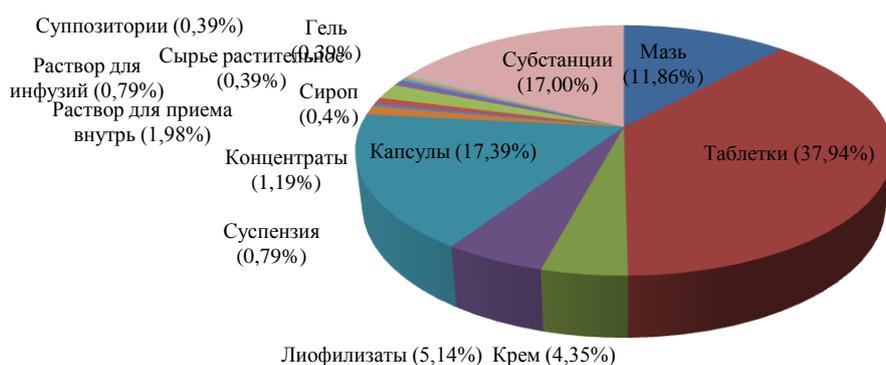


Рисунок 4 – Удельный вес 8 подгрупп по количеству *форм выпуска* в группе «J05A Противовирусные препараты прямого действия» (в %)

При анализе 346 медицинских карт стационарных больных МАУ ГKB №40 г.Екатеринбурга за период с сентября 2009 года по январь 2010 года во время пандемии гриппа H1N1 с диагнозом грипп было установлено, что среди противовирусных ЛП чаще всего назначались: Арбидол и Тамифлю (рис.5).

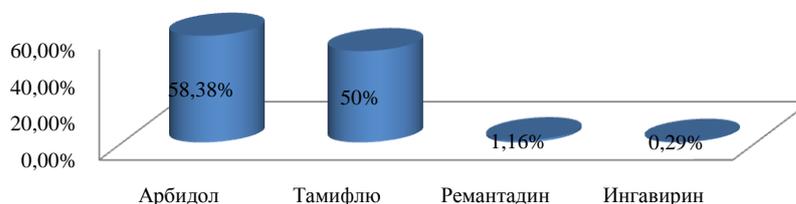


Рисунок 5 - Спектр применяемых противовирусных ЛП и частота их использования в условиях стационара

Лечения гриппа *средней степени тяжести* осуществлялось назначением противовирусных препаратов в 92% случаев. Среди противовирусных ЛП, используемых в качестве монотерапии (85%), чаще всего назначались Арбидол и Тамифлю. Среди схем комбинированной терапии (15%) наиболее часто использовалось сочетание Тамифлю + Арбидол (рис.6).

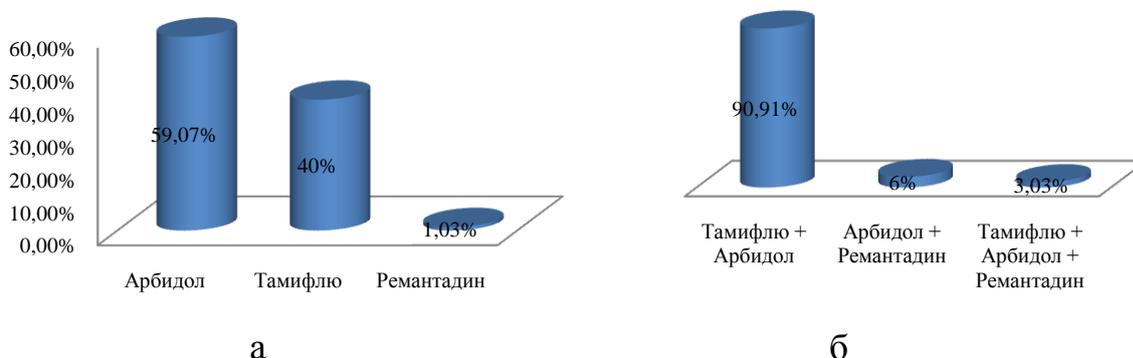


Рисунок 6 – Спектр применяемых противовирусных ЛП и частота их использования при гриппе средней степени тяжести в качестве монотерапии (а) и комбинированной терапии (б) в условиях стационара МАУ ГKB №40 г.Екатеринбурга (в %)

На рис.7 представлены результаты контент-анализа номенклатуры фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств РФ.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РЫНОК ПРОТИВОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(группа «J05A Противовирусные препараты прямого действия»; 39 МНН и 253 ТН; уд.вес. группы J05A по ТН от всех ТН ЛП 1,69%)

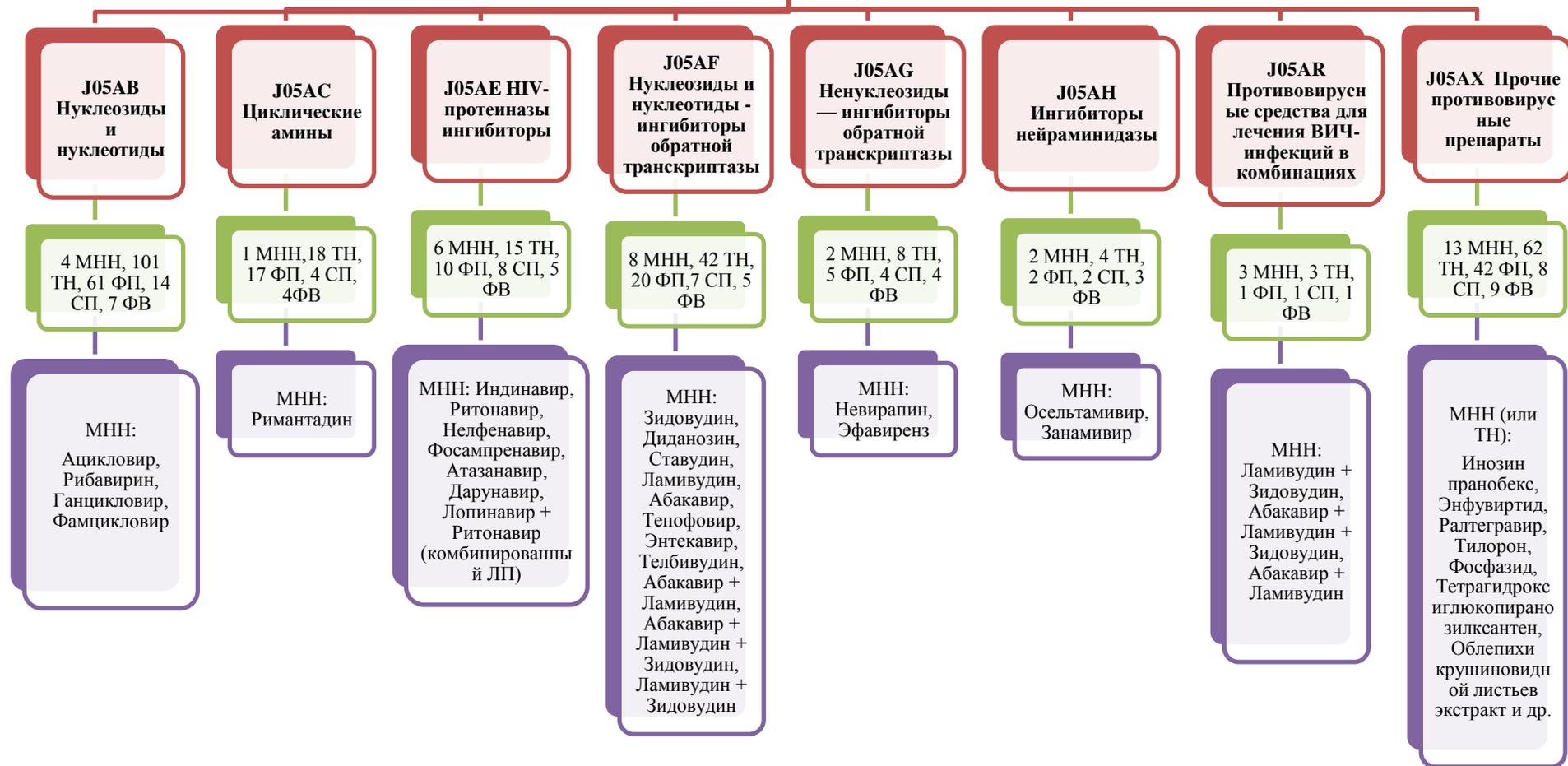


Рисунок 7 – Контент - анализ номенклатуры фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств РФ

При гриппе *тяжелой формы* противовирусные препараты назначались в 92% случаев. Среди противовирусных ЛП, используемых в качестве монотерапии (75%), чаще всего назначался Тамифлю. Среди схем комбинированной терапии (25%) наиболее часто использовалось сочетание Тамифлю + Арбидол (рис.8).

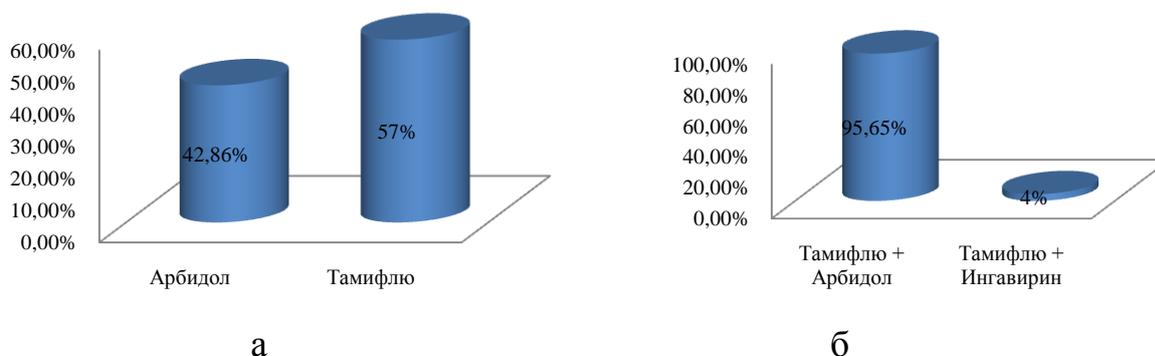


Рисунок 8 – Спектр применяемых противовирусных ЛП и частота их использования при тяжелой форме гриппа в качестве монотерапии (а) и комбинированной терапии (б) в условиях стационара МАУ ГКБ №40 г.Екатеринбурга (в %)

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о важности назначения противовирусных ЛП при лечении гриппа. Структура назначаемых противовирусных препаратов зависит от тяжести основного заболевания, сопутствующих заболеваний, наличия осложнений.

Анализ закупаемых лекарственных препаратов МАУ ГКБ, проведенный на основании изучения отчетов Территориального фонда обязательного медицинского страхования СО за период 1 квартал 2011 г. – 1 квартал 2012 г. показал, что учреждением было закуплено 924 099 упаковок ЛП на общую сумму 48 105 367,39 рублей. Среди противовирусных ЛП, используемых для лечения гриппа были закуплены Арбидол в количестве 200 упаковок на общую сумму 128 тыс.рублей и Тамифлю в количестве 100 упаковок на общую сумму 95 тыс.рублей.

Большое количество финансовых средств тратится на лечение гриппа и его осложнений, которые проще предотвратить. В связи с этим важным является создание лекарственной формы лечебно-профилактического действия.

Для того, чтобы создать лекарственную форму необходимо знать предпочтения потребителей, поэтому следующим этапом был их анализ.

Изучение потребительских предпочтений позволило получить общую информацию о потребителе, информацию о заболеваемости потребителя гриппом и ОРВИ в течении года и обращаемости к врачу, о структуре ассортимента противовирусных лекарственных препаратов, используемых для лечения и профилактики, источниках информации о новых противовирусных лекарственных препаратах, о необходимости разработки нового ЛП.

Было установлено, что потребитель для профилактики и лечения гриппа использует в основном таблетки (29,51%), капсулы (19,13%) и сиропы (14,21%) (рис.9)



Рисунок 9 – ГЛФ для профилактики и лечения гриппа

Среди ЛП предпочтение отдает Арбидолу (18,66%), Оксолиновой мази (13,56%) и Анаферону (11,53%) (рис.10).

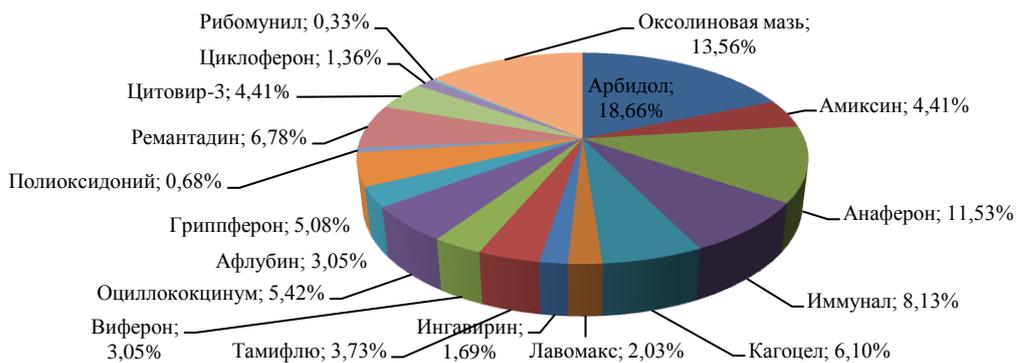


Рисунок 10 – Лекарственные препараты для профилактики и лечения гриппа

Анкетный опрос работников аптечных организаций (72 он-лайн анкеты) позволил получить информацию, приведенную на рис. 11.

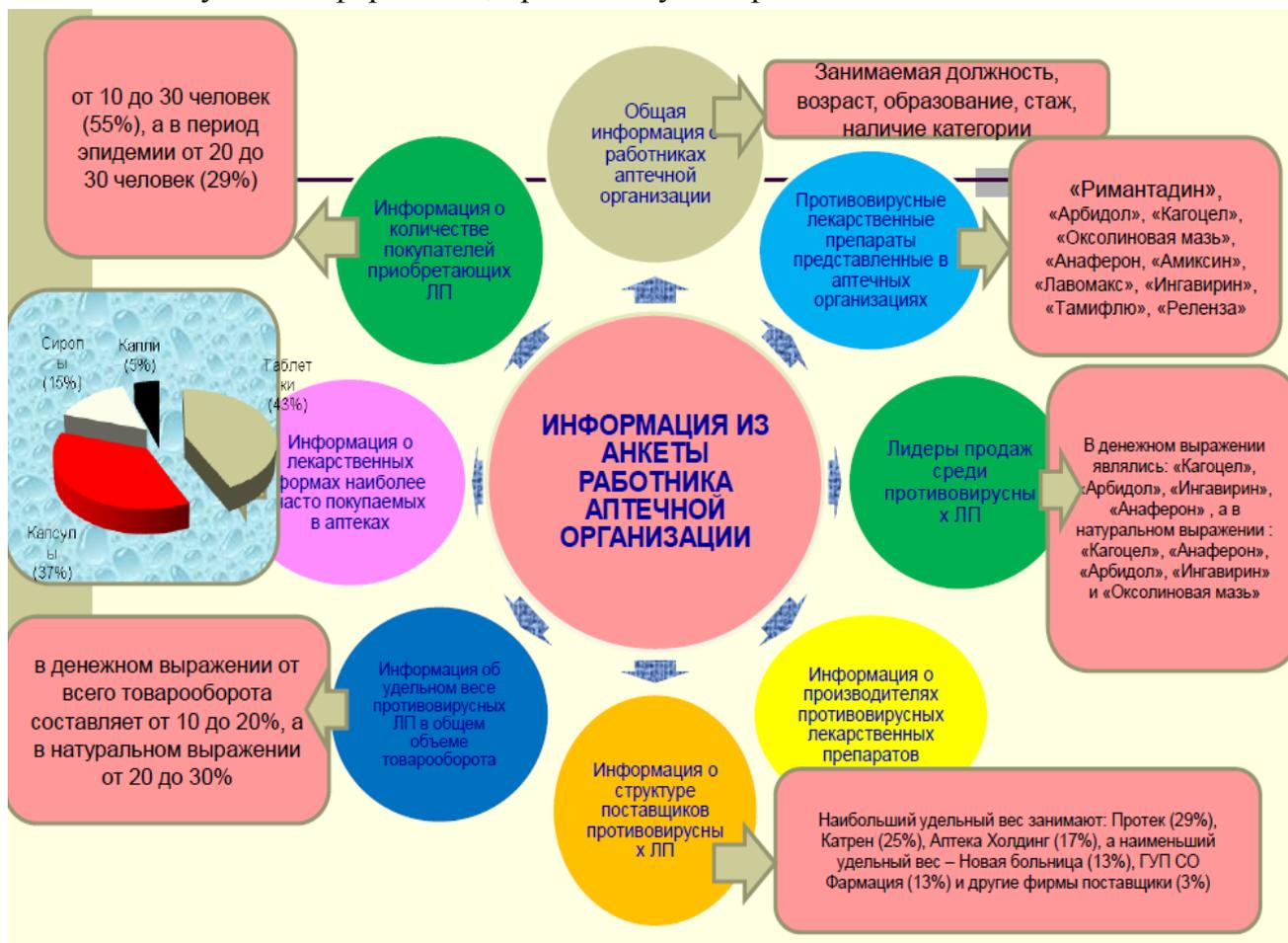


Рисунок 11 – Информация из анкет работников аптечных организаций

Проведенные исследования потребительских предпочтений и изучения результатов анкетного опроса работников аптек позволили выявить необходимость в новом противовирусном лечебно-профилактическом препарате.

Изучение сводных отчетов по продажам противовирусных ЛП по аптечной сети «Диолла» показало, что за период с 1 января 2012 по 31 декабря 2012 г. было продано 59 788,26 упаковок препаратов на общую сумму 12 381 555,63 рублей, наибольший удельный вес в денежном выражении от общего товарооборота по противовирусным лекарственным препаратам занимает группа «Противовирусные ЛП для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ» (79,89%) (рис.12), поэтому дальнейшие исследования были посвящены детальному анализу этой группы.



Рисунок 12 – Продажи противовирусных лекарственных препаратов

Для группы «Противовирусные ЛП для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ» была разработана методика управления ассортиментом, которая включала в себя: 1) расчет показателей (коэффициентов) ассортимента; 2) вывод общего показателя управления ассортиментом (интегральный показатель); 3) оценка ассортиментной политики экономико-статистическими методами (изучение динамики продаж, построение Матрицы Бостонской консультационной группы (БКГ); 4) оптимизация ассортиментной политики в аптечной сети «Диолла». Расчет показателей ассортимента для группы «Противовирусные ЛП для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ» для аптечной сети «Диолла» позволил получить следующие значения коэффициентов (табл. 1), на основании которых был рассчитан интегральный показатель управления ассортиментом, значение показателя составило 0,688, что свидетельствует об удовлетворительном уровне управления.

Таблица 1 - Коэффициенты для расчета *интегрального показателя управления ассортиментом* для противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ

Кш	Кг	Кс	Кп	Ко	Ку	Кгр	К	Заключение
1,00	1,00	0,698	0,698	0,367	0,311	1,309	0,688	Удовлетворительный

Анализ месячной динамики продаж противовирусных ЛП показал, что для препаратов характерным является сезонность спроса (осенне-зимний период). Лидером среди продаваемых ЛП является Арбидол.

АВС – анализ МНН противовирусных ЛП показал, что группа А, составляющая 23% ассортимента противовирусных ЛП приносит 80% выручки и представлена препаратами для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ (Арбидол, Анаферон, Кагоцел, Инозин пранобекс и Тилорон) и лечения герпетических инфекций. Среди противовирусных ЛП для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в основном имеются таблетированные ЛФ, однако, наибольший интерес с точки зрения лечебно-профилактического действия представляют назальные спреи, поэтому следующим этапом был анализ рынка спреев.

Исследование фармацевтического рынка аэродисперсных ЛФ РФ показало, что наибольший удельный вес среди всех спреев занимают назальные спреи. Наиболее перспективной среди назальных спреев является группа назальных спреев на основе морской воды. Это обусловлено тем, что морская вода обладает хорошим противовоспалительным, антибактериальным и регенерирующими эффектами, оказывает благоприятное действие на слизистую оболочку носа, нормализует естественную микрофлору слизистой, способствует нормализации отделения слизи.

Глава 4. Разработка состава, технологии и методик стандартизации назального спрея на основе противовирусного лекарственного средства «Триазавирин». Представлен алгоритм проведения исследования по разработке назального спрея.

Разработка оптимальной фармацевтической композиции для назального спрея, содержащая в своем составе триазавирин, морскую соль и воду для инъекций базировалась на данных эксперимента (построение псевдобинарной диаграммы фазовой растворимости) и теоретическом обосновании с использованием функции обобщенной желательности Харрингтона. При построении псевдобинарной диаграммы фазовой растворимости учитывались физико-химические свойства триазавирина и морской соли, их растворимость в воде. С этой целью была приготовлена серия из 64 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). Базируясь на полученных данных, была построена диаграмма фазовой растворимости (рис. 13).



Рисунок 13 – Диаграмма фазовой растворимости компонентов в составе модельных смесей (при температуре 20 ± 2 °С)

На основании полученных данных из 64 составов были выбраны 12 наиболее оптимальных (составы №17, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 27, 28, 33, 34, 35). В дальнейшем было проведено их теоретическое обоснование на основании методики, предложенной в кандидатской диссертации Н.Н. Желонкина, с использованием дополнительных характеристик: оптимальный цвет (d_1), отсутствие запаха (d_2), однородность (гомогенность) состава (при приготовлении) (d_3), стабильность при хранении (d_4), оптимальная вязкость (d_5) и однородность при распылении (d_6).

Интегральная оценка качества экспериментальных составов, проведенная с использованием функции обобщенной желательности Харрингтона, позволила сделать выбор в пользу трех составов (№20, 21, 28) набравших наибольшее значение обобщенной желательности, но в дальнейшем выбор был сделан в пользу состава 28 (*триазамирин 0,20 г. морская соль 0,20 г. и вода для инъекций до 20 мл.*), так данная фармацевтическая композиция в наибольшей степени отвечала требованиям взаимной фазовой растворимости и дополнительным характеристикам.

Следующим этапом была разработка лабораторной технологии получения назального спрея. Отработка лабораторной технологии производства производилась на базе лаборатории готовых лекарственных форм ООО «Уральский центр биофармацевтических технологий» г. Новоуральск. Как было показано выше, повышение концентрации триазамирин в изотоническом растворе морской соли приводит к постепенному образованию осадка и одновременно затрудняет процесс растворения триазамирин в готовом растворе морской соли. С целью оптимизации процесса растворения проводили в обогреваемом реакторе вместимостью 3 литра при одновременном варьировании порядка добавления ингредиентов и температуры проведения процесса. В результате проведения исследований было установлено, что оптимальным является процесс, включающий в себя технологические операции в следующей последовательности:

1. Наполнение реактора водой для инъекций.
2. Добавление и растворение морской соли при $t = 35-45^{\circ}\text{C}$.
3. Добавление субстанции триазамирин и ее растворение при $t = 50-60^{\circ}\text{C}$.
4. Охлаждение раствора до $t = 18-20^{\circ}\text{C}$.
5. Выдерживание в течение 45 минут.
6. Фильтрация.
7. Стерилизующая фильтрация во флаконы вместимостью 20 мл. Аппаратурно-технологическая схема получения назального спрея представлена на рис. 14.

Срок годности исследуемых образцов, подвергшихся хранению в естественных условиях, составил 24 месяца. Количественное содержание триазамирин в исследуемых образцах в процессе хранения не изменялось.

На основании лабораторных исследований получения ГЛФ «Триазамирин спрей» были выделены 3 основных технологических процесса: 1. Подготовка вспомогательных материалов и лабораторного оборудования. 2. Приготовление раствора «Триазамирин спрей» и его фильтрация. 3. Стерилизующая фильтрация и розлив раствора в упаковку (флаконы с дозирующим устройством).

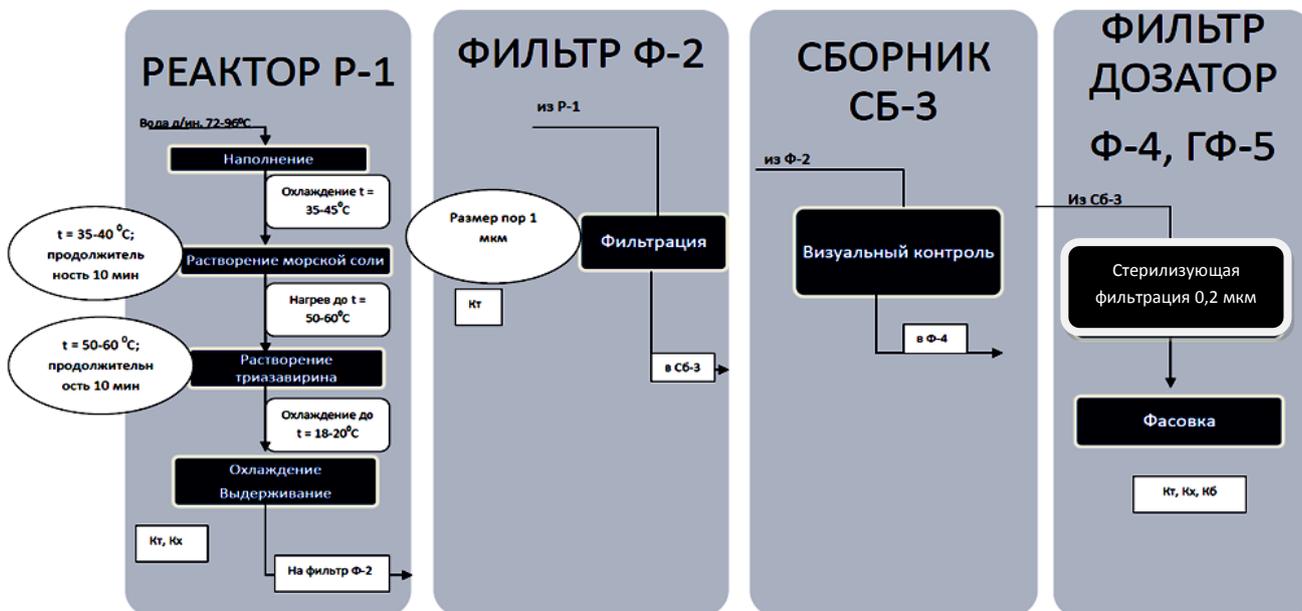


Рисунок 14 – Аппаратурно-технологическая схема получения назального спрея

Дальнейшие исследования были посвящены масштабированию процесса производства с отработкой технологической схемы (рис.15) и валидацией технологического процесса.

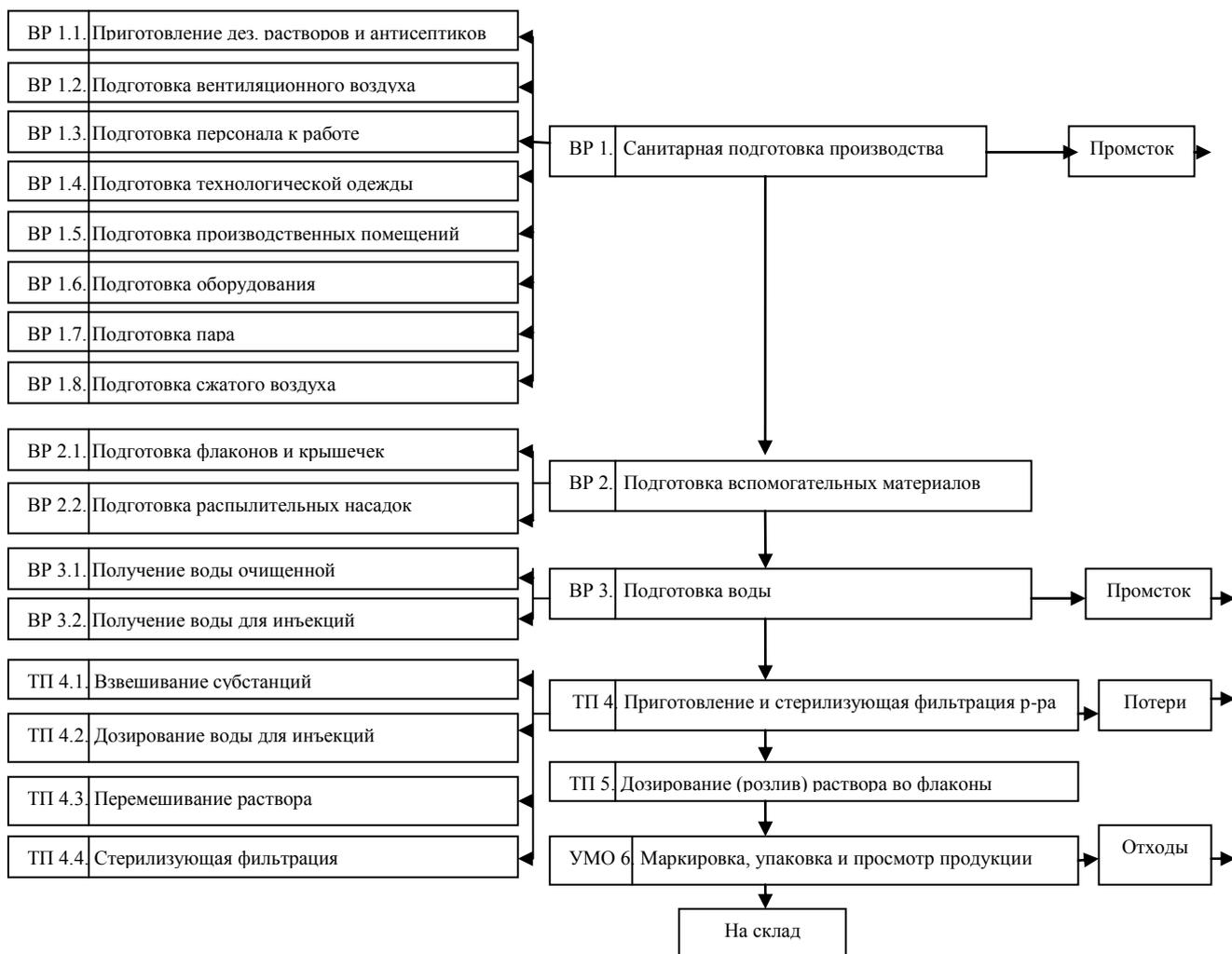
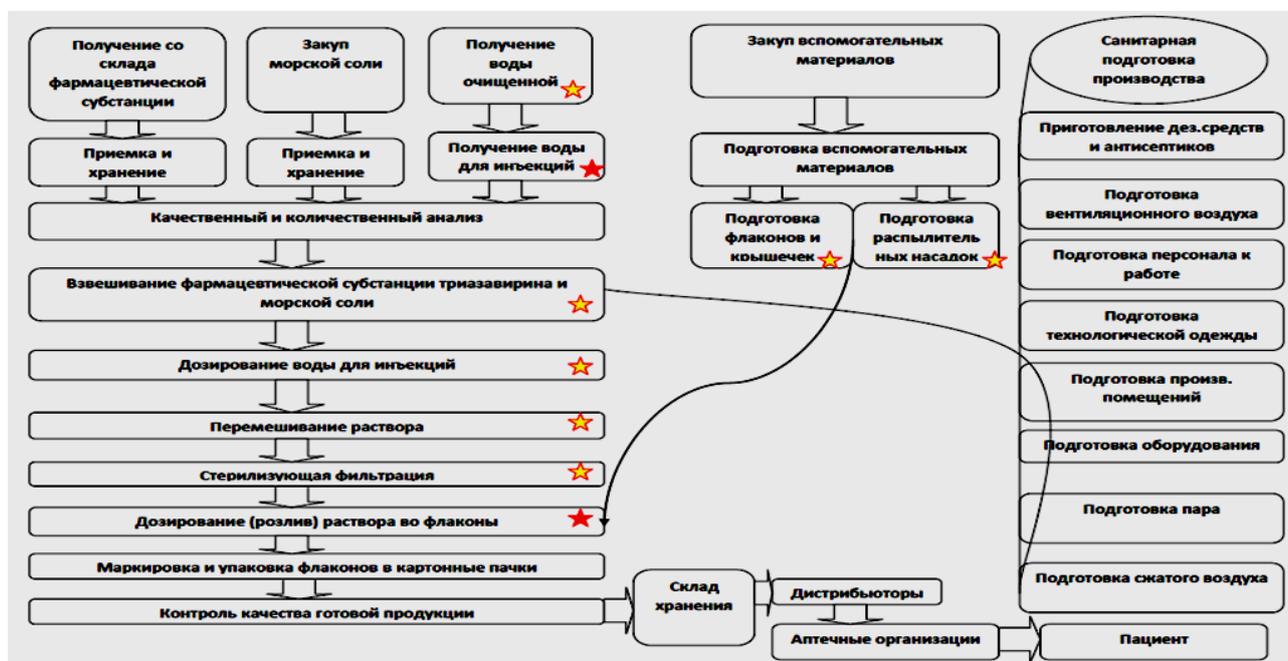


Рисунок 15 - Технологическая схема производства назального спрея

Обработка опытно-промышленной технологии производства проводилась на базе опытной исследовательской лаборатории ООО «Завод Медсинтез» в условиях чистых помещений класса С. Подготовленный стеклянный реактор вместимостью 15 л, снабженным рубашкой, змеевиком и мешалкой заполнялся через мерник водой для инъекций 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), отбирали пробу на анализ, фильтровали (стерильный фильтр с размером пор 1 мкм.) в промежуточную герметичную стерильную тару, отбирали пробу на полный анализ. Процесс фасовки во флаконы стерильные, укупориваемые дозирующим устройством, осуществлялся на дозирующем полуавтомате, установленном в ламинаре с соблюдением условий класса чистоты В. Полученные упаковки передавались на дальнейшие исследования. Проведенные работы позволили предложить оптимальную технологическую схему производства.

Для формирования досье было осуществлено выявление и оценка рисков, а также разработка корректирующих и предупредительных мероприятий. На основании технологической схемы экспертами НАССР ООО «Завод Медсинтез» совместно с автором исследования была разработана блок-схема производства назального спрея «Триазабирин спрей» (рис. 16) на которой были выделены критические переходные и контрольные точки.



- ★ - критическая переходная точка
- ★ - критическая контрольная точка

Рисунок 16 – Производственная блок-схема назального спрея

Из блок-схемы видно, что вероятность нарушения технологии возможна на стадиях: «Получение воды для инъекций» и «Фасовка раствора во флаконы».

Основываясь на анализе рисков, была проведена валидация двух наиболее критических стадий: «Получение воды для инъекций» и «Фасовка раствора во флаконы». Полученные данные по валидации стадии «Получение воды для инъекций» позволяют гарантировать получение воды для инъекций необходимого качества для получения разрабатываемой ГЛФ «Триазавирин спрей». Результаты по валидации стадии «Фасовка раствора во флаконы» показали высокую стабильность предлагаемого процесса, а выбранные технологические параметры работы оборудования позволяют получать стабильные результаты, отвечающие требованиям получения качественного продукта.

Стандартизация ГЛФ «Триазавирин спрей» была проведена по параметрам: «Описание», «Подлинность», «рН», «Сухой остаток», «Прозрачность», «Цветность», «Количественное определение» и другим показателям (табл. 2).

Таблица 2 - Показатели качества назального спрея «Триазавирин спрей»

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. Образование желтого кристаллического осадка.
Морская соль: - Натрий	ГФ XI; Характерная реакция на натрий (реакция А)	Образование белого кристаллического осадка, растворимого в разведенных минеральных кислотах и уксусной кислоте.
- Магний	ГФ XI; Характерная реакция на магний	
- 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. Окрашивание пламени в кирпично-красный цвет.
- Калий	ГФ XI; Характерная реакция на кальций (реакция Б) ГФ XI; Характерная реакция на калий (реакция А)	Образование белого кристаллического осадка, растворимого в разведенных минеральных кислотах и растворах едких щелочей.
- Хлориды	ГФ XI; Характерная реакция на хлориды	
- Сульфаты	ГФ XI; Характерная реакция на сульфаты	Образование белого осадка, нерастворимого в разведенных минеральных кислотах.
Прозрачность	ГФ XII	Препарат должен быть прозрачным
Цветность	ГФ XII	Окраска препарата не должна превышать эталон Y_2 или GY_2
Сухой остаток	ГФ XI	Не менее 2,0 %
рН	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 %

Показатели	Методы	Нормы
1	2	3
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 ¹	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
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	

Разработана методика количественного определения триазавирин с использованием метода УФ-спектрофотометрии, проведена валидация по параметрам: линейность, сходимость и воспроизводимость. Кроме того, была предложена методика количественного определения триазавирин в назальном спрее с использованием метода ВЭЖХ базирующаяся на методике, описанной в НД ЛП 002204-280814 на препарат «Триазавирин капсулы 250 мг»². Проведена валидация методики по показателям: линейность, прецизионность в условиях повторяемости.

В результате проведения исследования по изучению стабильности (срока годности) с использованием двух методов («ускоренного старения» и «естественного старения») было установлено, что срок годности назального спрея составил не менее 24 месяцев.

Основные результаты и выводы:

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 РФ ($y = 19533,15 + 73,97 \cdot x$, средний темп прироста 0,75%) и СО ($y = 21131,41 + 817,86 \cdot x$, средний темп прироста 7,74%) сохраняется.

¹ исследование проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Центр контроля качества и сертификации лекарственных средств»

² Исследование проводилось под руководством д.фарм.н, профессора М.В. Гаврилина

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 лекарственными 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 РФ 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 опубликованных работ по теме диссертации

Монографии

1. Современные подходы к созданию противовирусных средств / О. А. Мельникова, А. Ю. Петров, Е. Н. Уломский, М. Ю. Кинев, В. А. Зырянов. Екатеринбург: УГМУ, 2014. - 191 с.

Научные статьи и тезисы конференций

2. Кинев М. Ю. Анализ рынка противовирусных лекарственных средств / М. Ю. Кинев, О. А. Мельникова // «Достижения, инновационные направления, перспективы

развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий»: материалы II заочной Международной научно-практической конференции. – Екатеринбург. – 2011. – С. 152-154.

3. Кинев М. Ю. Анализ предпочтений потребителей при выборе противовирусных лекарственных средств, используемых для лечения и/или профилактики гриппа и/или ОРВИ в городе Екатеринбурге и городах Свердловской области // «Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий»: материалы III заочной Международной научно-практической конференции. – Екатеринбург. – 2012. – С. 147-149.

4. Поморцева Н. С. Создание мягкой лекарственной формы для наружного применения на основе противовирусных препаратов / Н. С. Поморцева, О. А. Мельникова, А. Ю. Петров, М. Ю. Кинев // «Человек и лекарство»: материалы XIX Российского национального конгресса. – Москва. – 2012. – С. 414.

5. Кинев М. Ю. Анализ ассортимента противовирусных лекарственных средств, используемых для лечения и профилактики гриппа и/или ОРВИ в Российской Федерации / М. Ю. Кинев, О. А. Мельникова // «Человек и лекарство»: материалы XIX Российского национального конгресса. – Москва. – 2012. – С. 512.

6. Кинев М. Ю. Маркетинговый анализ фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств, используемых для лечения гриппа и ОРВИ в Российской Федерации / М. Ю. Кинев, О. А. Мельникова, А. Ю. Петров // «Фармация и общественное здоровье»: материалы конференции с международным участием. – Екатеринбург. – 2012. – С. 219-222.

7. Кинев М. Ю. Контент анализ фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств подгруппы «J05AC Циклические амины» / М. Ю. Кинев, А. Ю. Петров, О. А. Мельникова, В. А. Зырянов // «Проблемы фармацевтической науки и практики»: материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Владикавказ. – 2013. – С. 50-53.

8. Кинев М. Ю. Анализ фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств Свердловской области, города Екатеринбурга и других городов, используемых для лечения гриппа / М. Ю. Кинев, А. Ю. Петров, О. А. Мельникова, В. А. Зырянов // Сборник материалов 68 региональной конференции по фармации и фармакологии. – Пятигорск. – 2013. – С. 391-392.

9. Кинев М. Ю. Изучение влияния различной концентрации лимонной кислоты на растворимость триазавирина / М. Ю. Кинев, О. А. Мельникова, А. Ю. Петров // «Медицина, фармация и общественное здоровье»: материалы Евразийского Конгресса с международным участием. – Екатеринбург. – 2013. – С. 74-79.

10. Кинев М. Ю. Анализ ассортимента противовирусных лекарственных средств подгруппы «J05AX Прочие противовирусные препараты» / М. Ю. Кинев, О. А. Мельникова, А. Ю. Петров, В. А. Зырянов, А. В. Филимонова // «Медицина, фармация и общественное здоровье»: материалы Евразийского Конгресса с международным участием. – Екатеринбург. – 2013. – С. 206-211.

11. Кинев М. Ю. Ретроспективный анализ заболеваемости гриппом и ОРВИ в Свердловской области / М. Ю. Кинев, О. А. Мельникова, А. Ю. Петров, Н. Л. Струин, И. Й. Базите // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2013. - №4(46). – С. 14-18.
12. Кинев М. Ю. Фармакоэпидемиологический анализ лечения гриппа и его осложнений в условиях стационара / М. Ю. Кинев, А. Ю. Петров, О. А. Мельникова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2013. - №18 (161). – Вып. 23. – С. 169-175.
13. Кинев М. Ю. Анализ закупок противовирусных лекарственных препаратов в госпитальном сегменте / М. Ю. Кинев, А. Ю. Петров, О. А. Мельникова, В. Я. Панюшев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2013. - №25 (168). Выпуск 24/1. – С. 217-228.
14. Кинев М. Ю. Ретроспективный анализ заболеваемости гриппом и ОРВИ в Российской Федерации за период с 2000 по 2012 гг. / М. Ю. Кинев, О. А. Мельникова, А. Ю. Петров, Е. Б. Сысуев // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. - №1(47). – С. 5-10.
15. Кинев М.Ю. Контент-анализ фармацевтического рынка спреев / М. Ю. Кинев, О. А. Мельникова, Д. В. Забояркина // «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции»: сборник научных трудов. – Пятигорск. – 2014. – С. 384-386.
16. Кинев М. Ю. Разработка методики количественного определения триазавирина в водных растворах с использованием метода спектрофотометрии / М. Ю. Кинев, О. А. Мельникова, А. Ю. Петров, Д. В. Забояркина // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Том 13. - №3. – С. 132-136.
17. Кинев М. Ю. Анализ ассортимента противовирусных препаратов для профилактики вирусной инфекции на фармацевтическом рынке Свердловской области / М. Ю. Кинев, О. А. Мельникова, А. Ю. Петров // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2014. - №18 (189). – Вып. 27. – С. 212-221.
18. Кинев М. Ю. Разработка методики количественного определения Триазавирина в фармацевтической композиции для назального спрея с использованием метода ВЭЖХ / М. Ю. Кинев, М. В. Гаврилин, О. А. Мельникова, А. Ю. Петров // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/120-16499> (дата обращения: 24.12.2014).
19. Кинев М. Ю. Оценка рисков в технологии производства назального спрея «Триазаваирин спрей» и валидация критических стадий / М. Ю. Кинев, А. Ю. Петров // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1; URL: <http://www.science-education.ru/121-18331> (дата обращения: 07.04.2015).

Кинев Михаил Юрьевич (Россия)

Современные подходы к разработке лекарственного препарата для профилактики вирусных инфекций

Проведено теоретическое и методологическое обоснование этапов создания новой лекарственной формы противовирусного действия, разработка состава, технологии и норм качества данной лекарственной формы. С этой целью проанализированы и обобщены данные литературы о современном состоянии исследований противовирусных лекарственных средств и дисперсных лекарственных форм; проведен ретроспективный анализ заболеваемости гриппом и острой респираторной вирусной инфекцией в РФ и СО; изучен фармацевтический рынок противовирусных лекарственных препаратов, лекарственных форм для назального применения на территории РФ и СО; обоснован экспериментальный состав назальной лекарственной формы лечебно-профилактического действия с противовирусным эффектом; разработана лабораторная технология получения назального спрея, проведена оценка возможности масштабирования технологического процесса для разработки опытно-промышленной технологии производства спрея назального; выявлены риски и проведена оценка рисков в технологии получения назального спрея, проведена валидация наиболее критических стадий.; изучены ее физические, физико-химические и химические свойства, установлена подлинность и проведено количественное определение; разработаны методики стандартизации и нормативные показатели, исследована ее стабильность, установлен срок годности, подготовлен проект нормативной документации.

Kinev Mikhail Yu. (Russia)

Current approaches to the development of a medicament for the prevention of viral infections

The theoretical and methodological basis of the stages of creating a new dosage form of the antiviral action, the development of technology and quality standards of the dosage form. To this end, analyzed and summarized the literature on the current state of research of antiviral drugs and particulate dosage forms; A retrospective analysis of the incidence of influenza and acute respiratory viral infection in the Russian Federation and the Sverdlovsk region; studied the pharmaceutical market of antiviral drugs, dosage forms for nasal administration in the territory of the Russian Federation and the Sverdlovsk region; justified by the pilot of the nasal dosage form of therapeutic and preventive actions with antiviral effect; developed a laboratory technology for producing a nasal spray, an assessment of the scaling process for the development of pilot production technology nasal spray; identified risks and assess risks in the technology of a nasal spray, conducted validation of the most critical stages .; studied its physical, physico-chemical and chemical properties, and set the authenticity of a quantitative definition; developed methods of standardization and performance standards, to investigate its stability, set the expiration date, a draft article.