



Создание назального спрея на основе аминокaproновой кислоты и сополимера N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина для профилактики гриппа и ОРВИ

А.С. Карпова

Институт фармацевтических технологий, Москва, 121353 Россия

@Автор для переписки, e-mail: karpova@ipt.ru.com

Цели. В настоящее время одной из первостепенных задач здравоохранения в мире является профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. Целью работы являлась разработка состава и технологии получения лекарственного препарата на основе аминокaproновой кислоты и сополимера N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина в форме назального спрея для профилактики этих социально значимых заболеваний.

Методы. Для определения устойчивости лекарственной формы в зависимости от pH и температуры определяли прозрачность раствора сополимера с помощью метода турбидиметрии; значение pH определяли с помощью pH-метра со стеклянным комбинированным электродом. В дальнейшем наличие или отсутствие опалесценции раствора определяли визуально. Определение динамической вязкости раствора проводили при температуре 25.0 ± 0.5 °C методом ротационной вискозиметрии. В рамках разработки технологии подобраны оптимальные значения температуры и скорости перемешивания при растворении веществ. Количественное определение содержания активных веществ в полученном препарате проводили с помощью ранее разработанного способа с использованием ВЭЖХ. Предварительный срок годности полученного препарата устанавливали с помощью исследования стабильности методом ускоренного старения.

Результаты. Установлено, что необходимый диапазон pH разработанной лекарственной формы для обеспечения стабильности лекарственного препарата составляет 5.5–6.2. В ходе экспериментов было продемонстрировано, что добавление загустителя нецелесообразно вследствие его взаимодействия с активным веществом в процессе хранения, что недопустимо. Разработан состав лекарственного препарата в виде раствора для назального применения с содержанием 1 масс. % аминокaproновой кислоты и 0.5 масс. % сополимера 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона в водном растворе. В качестве растворителя лекарственной формы выбрали фосфатный буферный раствор с значением pH 5.5 для обеспечения стабильности раствора препарата и комфортного применения без нарушения нормального функционирования ресничек в полости носа. Подобрана оптимальная технология получения лекарственного препарата, выделены контролируемые параметры для надлежащего проведения технологического процесса. В результате исследования стабильности спрея методом ускоренного старения установлен предполагаемый срок годности разработанного препарата, составляющий 2 года.

Выводы. Предложены новый состав и технология получения готового лекарственного препарата на основе аминокaproновой кислоты и сополимера *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина в форме назального спрея для профилактики гриппа и ОРВИ.

Ключевые слова: аминокaproновая кислота, сополимер *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина, назальный спрей, профилактика гриппа и ОРВИ.

Для цитирования: Карпова А.С. Создание назального спрея на основе аминокaproновой кислоты и сополимера *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина для профилактики гриппа и ОРВИ. *Тонкие химические технологии.* 2020;15(1):67-75. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-67-75>

Development of a nasal spray containing aminocaproic acid and a copolymer of *N*-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine for use in the prevention of influenza and other viral respiratory infections

Anastasiya S. Karpova

Institute of Pharmaceutical Technology, Moscow, 121353 Russia

@Corresponding author, e-mail: karpova@ipt.ru

Objectives. Prevention of influenza and viral respiratory infections is one of the major public health problems today. The aim of the study was to develop the formulation and production conditions for a nasal spray that can be used in the prevention of influenza and other viral respiratory infections, based on aminocaproic acid and a copolymer of *N*-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine.

Methods. The influence of pH and temperature on the transparency of the copolymer solution was investigated using a turbidimeter to determine the optimal pH for the dosage form. The pH value was determined using a pH meter equipped with a combined glass electrode. The presence or absence of opalescence in the solution was determined visually, whereas the dynamic viscosity of the solution was determined at $25.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ using a rotational viscometer. The optimal temperature and mixing speeds were selected as part of the technological development process. Quantitation of the active substances in the resulting drug was conducted using a previously reported high performance liquid chromatography method. A preliminary evaluation of the drug's shelf life was performed via stability studies using the accelerated aging method.

Results. Drug stability was ensured when the pH range of the dosage form was between 5.5 and 6.2. The addition of a thickening agent is not advisable due to undesired interactions between the excipients and the active substances during storage. Ideally, the drug composition for nasal use was aminocaproic acid (1 wt %) and the copolymer (0.5 wt %) in aqueous solution. A phosphate buffer solution with pH 5.5 was selected as the solvent for the dosage form to ensure the stability of the drug solution and ease-of-use without any disruptions in the normal functioning of the cilia in the nasal cavity. The optimal technology for drug production was determined, and the control parameters for this process were highlighted. Drug stability studies conducted via the accelerated aging method revealed that the estimated shelf life of the dosage form was 2 years.

Conclusions. A new formulation and optimized production conditions were developed for a drug based on aminocaproic acid and a copolymer of *N*-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine, in the form of a nasal spray, for the prevention of influenza and other viral respiratory infections.

Keywords: aminocaproic acid, copolymer of *N*-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine, nasal spray, prevention of influenza, viral respiratory infections.

For citation: Karpova A.S. Development of a nasal spray containing aminocaproic acid and a copolymer of *N*-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine in the prevention of influenza and other viral respiratory infections. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(1):67-75. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-67-75>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на развитие медицинских и фармацевтических технологий, число людей, болеющих гриппом и другими острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ), ежегодно только увеличивается. Практически каждый год по всему миру возникают вспышки заболеваний, которые приводят к эпидемиям, уносящим тысячи жизней [1]. Все вышеперечисленное усугубляется смешанным характером инфекций, высокой скоростью распространения вируса, а также быстрым возникновением резистентности к соответствующим лекарственным препаратам [2].

Эффективность лечения гриппа и других ОРВИ в значительной степени определяется рациональным подбором лекарственных препаратов, предполагающих активное воздействие на причины болезни, а не на облегчение симптомов заболевания [3].

Основной задачей современной фармацевтической технологии является создание эффективных, безопасных и качественных лекарственных препаратов, направленных на борьбу с распространенными и наиболее опасными заболеваниями. Грипп и ОРВИ являются тяжелыми и быстро распространяющимися заболеваниями. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения, ежегодно заболевают до 500 млн человек в мире, из которых умирают около 650 000 человек; в России каждый год регистрируют от 27.3 до 41.2 млн заболевших¹. На сегодняшний день на мировом рынке среди множества средств для борьбы с вирусом гриппа и ОРВИ лишь малая часть лекарственных препаратов обладает доказанной противовирусной активностью².

Создание инновационных лекарственных препаратов, направленных на профилактику и борьбу с гриппом и ОРВИ, является первостепенной задачей. При этом, основываясь на механизме проникновения вируса гриппа в организм человека [4], можно сделать вывод о том, что одной из перспективных лекарственных форм для данных препаратов является назальный спрей [5, 6].

¹ [Электронный ресурс] Ситуация по гриппу в России и мире. Министерство здравоохранения РФ ФГБУ НИИ гриппа. ФГБУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского. URL: <http://www.influenza.spb.ru/system/> (дата обращения: 22.09.2019). [The situation of influenza in Russia and the world. Ministry of Health of the Russian Federation. FSBI Research Institute of Influenza. D.I. Ivanovsky Research Institute of Virology. Available from: <http://www.influenza.spb.ru/system/> [Accessed September 22, 2019] (in Russ.)]

² Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Part I: Recommendations of World Health Organization. Available from: https://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_use_antivirals_20090820/en/ [Accessed September 17, 2019].

В качестве основы для создания лекарственного средства предлагается комбинация активных веществ: аминокaproновой кислоты (далее – АКК) и сополимера *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина (далее – сополимер). Водный раствор с мольным соотношением АКК и сополимера 2:1 обладает выраженной противовирусной активностью при введении назально, что доказано в опытах на белых беспородных мышках [7, 8].

Цель работы заключалась в оптимизации состава и технологии получения лекарственного препарата на основе аминокaproновой кислоты и сополимера *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина в форме назального спрея.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Активные вещества разрабатываемого препарата – это аминокaproновая кислота (*Полисинтез*, Россия) в концентрации 1 масс. % и сополимер 2-метил-5-винилпиридина и *N*-винилпирролидона, характеризующийся средневязкостной молекулярной массой 27 кДа и количеством пиридиновых звеньев 32 мол. % (*Институт фармацевтических технологий*, Россия) в концентрации 0.5 масс. % в водном растворе. В процессе разработки модельных растворов осуществляли подбор концентраций вспомогательных веществ и выбор оптимальной технологии получения лекарственного препарата. В работе использовали следующие вещества: сорбитол (*Химмед*, Россия); полиэтиленгликоль (далее – ПЭГ) 4000 (*Норкем*, Россия; ТУ 20.16.40-008-71150986-2019); карбоксиметилцеллюлоза (далее – Na-КМЦ), 7LF (*ASHLAND*, США); глицерин (*Химмед Синтез*, Россия; ГОСТ 6259-57); полисорбат 80 (*Oleon*, Бельгия); поливинилпирролидон (*АК Синтез*, Россия); Avicel® RC 591 (*FMC*, США; United States Pharmacopeia); Vivapur® MCG 811 P (*JRS PHARMA*, Финляндия); полиэтиленгликоль 1500 (*Clariant*, Швейцария, PEG-32); бензалкония хлорид (CAS 63449-41-2, *Sigma-Aldrich*, США); вода очищенная (фармакопейная статья ФС.2.2.0020.18). Буферные растворы готовили согласно Государственной фармакопее (ГФ) XIV³, используя следующие компоненты: калия дигидрофосфат (CAS 7778-77-0, *Химмед*, Россия); динагрия гидрофосфат (CAS 7558-79-4, *Химмед*, Россия); натрия гидроксид (*Химмед Синтез*, Россия; ГОСТ 4328-77 изм. 1, 2). Так как сополимер – это термо- и рН-чувствительный полимер, изучали влияние рН и температуры на прозрачность раствора

³ Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018. [The State Pharmacopeia of the Russian Federation. 14th ed. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2018 (in Russ.)]

сополимера с помощью турбидиметра (измеритель мутности WaterLiner WTM-86, *Metronx*, Россия), а также проводили подбор состава буферной системы; показатель pH растворов определяли с помощью pH-метра (*Эконикс-Эксперт*, Россия) с электродом стеклянным комбинированным ЭСК-10601 (*Измерительная Техника*, Россия). В дальнейшем при разработке технологии получения лекарственной формы, наличие и отсутствие опалесценции раствора определяли визуально.

Для эффективного распределения лекарственного средства в носовой полости и увеличения вязкости раствора проводили исследования по подбору загустителей. Измерение значений динамической вязкости проводили при температуре 25.0 ± 0.5 °C методом ротационной вискозиметрии с помощью вискозиметра Brookfield DV2T (*Brookfield Engineering Laboratories*, США). Перед измерением исследуемый образец термостатировали в течение 15 мин, измерения проводили в диапазоне скоростей сдвига от 0.28 до 58.0 c^{-1} , что соответствует крутящему моменту 10–90%. В ходе работ по подбору технологии приготовления спрея определяли оптимальное время растворения, в том числе в условиях охлаждения, и наличие опалесценции раствора. Контроль содержания активных веществ в приготовленном растворе осуществляли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии [9] на приборе Dionex UltiMate 3000 (*Thermo Scientific*, Германия). Для определения сополимера *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина использовали колонку Luna (*Phenomenex*, США) 150×4.60 мм, заполненную сорбентом C5 с размером частиц 5 мкм и диаметром пор 10 нм (подвижная фаза А: смесь 0.1% раствора фосфорной кислоты и ацетонитрила в объемном соотношении 82:18 с добавлением 4.5 мМ раствора пентансульфоната натрия, подвижная фаза В: ацетонитрил). Для определения аминокaproновой кислоты использовали колонку NUCLEODUR C18 Pyramid, 250×4.6 мм, заполненную сферическими частицами размером 5 мкм (подвижная фаза А: 30 массовых частей метанола к 70 частям раствора 1% H_3PO_4 + 10 мМ пентансульфонат натрия + 15 мМ K_2HPO_4 ; подвижная фаза В: метанол). Для получения стерильного раствора его фильтровали с помощью стеклянной вакуумной системы (FilterSys АН0-1566 F, *Phenomenex*, Великобритания) на фильтрах

с размером пор 0.45 мкм и 0.22 мкм (AF0-0514, AF0-0513; *Phenomenex*, Великобритания). Изучение сроков годности лекарственного препарата проводили методом ускоренного старения с помощью климатической камеры (КК115, *Pol-Еко-Апаратура*, Польша), согласно ГФ XIV (Общая фармакопейная статья ОФС 1.1.0009.15).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Подбор значений pH и компонентов буферного раствора

В результате комплексных исследований был разработан состав и технология получения назального спрея на основе аминокaproновой кислоты и сополимера *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина.

В качестве основы для спрея использовали фосфатный буферный раствор (ФБР). Согласно ГФ XIV (Общая фармакопейная статья ОФС 1.3.0003.15), приготовили серию буферных растворов с различными значениями pH (5.0–6.6), в каждый из которых затем добавляли 0.5 масс. % сополимера. Определение стабильности растворов проводили при разных значениях температуры (25–45 °C) методом турбидиметрии.

Результаты изучения влияния pH и температуры на прозрачность раствора сополимера в буфере представлены в табл. 1. Растворы считаются прозрачными при показателе мутности до 3.0 NTU (нефелометрические единицы мутности).

Результаты исследования показали, что раствор сополимера в буфере при температуре 30 °C и при pH 6.3 и выше становился мутным, что указывает на его нестабильность. Таким образом, диапазон pH для лекарственной формы был определен в значениях 5.5–6.2.

Результаты выбора оптимального значения pH ФБР представлены в табл. 2, самым стабильным проявил себя ФБР с значением pH 5.5.

Выбор вспомогательных веществ

С целью увеличения вязкости раствора спрея и пролонгации действия лекарственного средства провели ряд экспериментов по подбору оптимальных загустителей. За образец сравнения взяли раствор зарегистрированного на рынке назального

Таблица 1. Влияние pH и температуры на прозрачность 0.5% растворов сополимера в ФБР
Table 1. Effect of pH and temperature on the transparency of the solutions

| Температура, °C Temperature, °C | pH | | | | | | | | |
|------------------------------------|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|------|
| | 5.0 | 5.5 | 6.0 | 6.1 | 6.2 | 6.3 | 6.4 | 6.5 | 6.6 |
| 25 | 2.9 | 0.8 | 0.9 | 0.9 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 1.4 | 14.3 |
| 30 | 2.3 | 1.1 | 1.0 | 1.0 | 0.9 | 3.4 | 157 | 685 | – |
| 40 | 2.4 | 1.3 | 1.7 | 1.0 | 2.0 | 326 | 609 | 678 | – |
| 45 | 2.6 | 1.3 | 4.4 | 14.8 | 280 | 742 | 817 | – | – |

спрея «Африн» [11] с присутствием в составе загустителей, его анализ в лаборатории показал вязкость 500 ± 50 мПа \times с при 25 °С. Для определения оптимальных технологических характеристик были использованы образцы с различными концентрациями вспомогательных веществ (табл. 3), разрешенных к медицинскому применению и часто применяемых в назальных лекарственных формах. Полученные образцы сравнивали по двум параметрам: значение pH и значение вязкости при температуре 25.0 °С. Испытание проводили при скорости сдвига 22.4 с⁻¹.

Согласно данным табл. 3, только у образцов 4 и 5 показатели значений вязкости и значений pH соответствовали необходимым требованиям. Однако

при изучении данных образцов в течение месяца у образца 4 наблюдалось незначительное снижение вязкости, тогда как у образца 5 через месяц после приготовления снизился показатель вязкости раствора до значения ниже требуемого порога (см. рисунок).

По результатам реовискозиметрических экспериментов установлено, что при длительном хранении составов с Vivapur® происходит заметное понижение динамической вязкости. В отсутствие же Vivapur® динамическая вязкость раствора остается примерно постоянной. Это указывает на выраженное межмолекулярное взаимодействие Vivapur® с остальными компонентами раствора, приводящее к нарушению стабильности системы при хранении. Химическое

Таблица 2. Изменение значений pH 0.5% растворов сополимера при хранении при 25 °С в зависимости от исходного значения pH ФБР

Table 2. Change in pH values of 0.5% copolymer solutions during storage at 25 °С depending on the initial pH value of the PBS

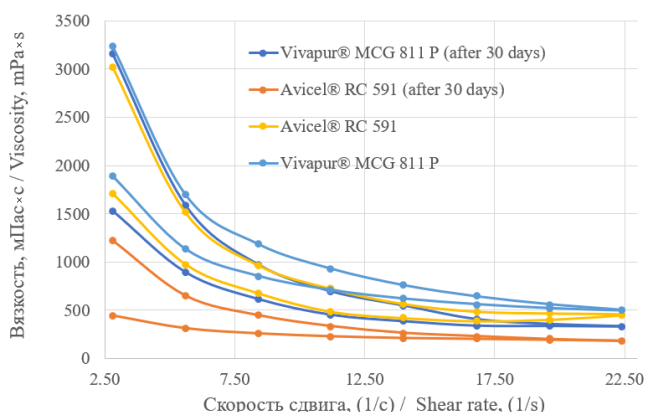
| Срок хранения, сут Shelf life, days | Образцы ФБР / Samples PBS | | | | |
|--|---------------------------|--------|--------|--------|--------|
| | pH 5.0 | pH 5.2 | pH 5.5 | pH 5.8 | pH 6.0 |
| 0 | 5.3 | 5.5 | 5.7 | 5.9 | 6.3 |
| 7 | 5.4 | 5.4 | 5.8 | 5.7 | 6.3 |
| 30 | 5.5 | 5.4 | 5.8 | 5.6 | 6.3 |

Таблица 3. Выбор вспомогательных веществ
Table 3. Optimization of the excipients

| Наименование компонента в составе образца Name of the component in the sample | Изученные составы назального спрея, с содержанием веществ, мг/мл Compositions of the nasal spray, with the content of substances, mg/mL | | | | | | | | |
|---|--|-----|------|-----|-----|------|-----|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| Сорбитол Sorbitol | 50 | – | – | – | 20 | 10 | 5 | – | – |
| ПЭГ 4000 PEG 4000 | – | 10 | – | – | 10 | – | – | 3 | – |
| Na-КМЦ Na-CMC | – | – | 25 | – | – | 30 | – | 15 | – |
| Глицерин Glycerin | 1.5 | 1 | – | – | – | – | 1.2 | – | 0.5 |
| Полисорбат 80 Polysorbate 80 | 0.01 | – | 0.05 | 0.1 | – | – | 0.2 | – | – |
| Повидон К29-32 Povidone K29-32 | – | 5.5 | – | – | 4 | – | 10 | 5 | 5 |
| Avicel® RC 591 | 10 | – | – | – | 20 | – | – | – | 15 |
| Vivapur® MCG 811 P | – | – | – | 20 | – | – | – | 10 | – |
| ПЭГ 1500 PEG 1500 | – | 15 | – | 10 | – | 5 | – | – | – |
| Изученные характеристики Parameters | | | | | | | | | |
| Вязкость, мПа \times с при скорости сдвига 22.4 с ⁻¹ , и температуре 25.0 °С Viscosity, mPa \times s at a shear rate of 22.4 s ⁻¹ and temperature of 25 °С | 374 | 275 | 1315 | 498 | 452 | 1117 | 989 | 2546 | 1245 |
| pH | 6.8 | 6.2 | 5.3 | 6.0 | 6.0 | 5.5 | 5.0 | 5.4 | 6.0 |

взаимодействие между активным и вспомогательным веществом считается недопустимым, поэтому на основании полученных результатов было принято решение исключить компонент Vivapur® из состава композиции. При этом оптимального распределения лекарственного средства по слизистой оболочке полости носа мы предполагаем достигать не за счет понижения вязкости раствора, а за счет подбора оптимальной распылительной насадки.

Для обеспечения стабильности лекарственной формы на протяжении всего срока годности в качестве консерванта был введен бензалкония хлорид (0.15 мг/мл), как наиболее часто применяемый консервирующий агент в составах назальных спреев.



Вязкостно-скоростные кривые образцов 4 и 5, полученные при 25 °С.
Viscosity-velocity curves of samples 4 and 5 at 25 °C.

В результате проведенных исследований было установлено, что оптимальной по всем показателям является модельная смесь, состав которой представлен в табл. 4.

Обработка лабораторной технологии получения назального спрея проводилась на базе АО «Институт фармацевтических технологий». Быстрое растворение сополимера достигается только при низких значениях pH и при низкой температуре буферного раствора, поэтому с целью оптимизации процесса растворения сополимера проводили в холодной очищенной воде при постоянном перемешивании с последующим выдерживанием сополимера в холодильнике.

Контроль полученных образцов проводили по визуальным признакам (прозрачный однородный раствор без видимых механических примесей и опалесценции), а также по параметрам количественного содержания активных веществ. Из полученных данных (табл. 5) следует, что оптимальным является технологический процесс по следующей схеме:

1. Приготовление буферного раствора с pH 5.5 из растворов 1 и 2 и его фильтрация через фильтр с размером пор 0.45 мкм.
2. Охлаждение буферного раствора до температуры 15±2 °С.
3. Заполнение реактора буферным раствором.
4. Добавление и растворение сополимера с последующим отстаиванием при температуре 3±6 °С в течение 24 часов.

Таблица 4. Состав раствора назального спрея на 1 мл
Table 4. Composition of the solution of the nasal spray per 1 mL

| Компонент Ingredient | Стандарт качества Quality standard | Количество, мг Quantity, mg |
|--|--|--------------------------------|
| Активные вещества Active substances | | |
| Аминокaproновая кислота (АКК) Aminocaproic acid (ACA) | Фармакопейная статья предприятия ЛС-000113-280909, изм. №1, №2 Pharmacopeia Article of the Manufacturer LS-000113-280909, Amend. 1, 2 | 10.00 |
| Сополимер 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона Copolymer of 2-methyl-5-vinylpyridine and N-vinylpyrrolidone | Проект нормативной документации Normative Documentation Project | 5.00 |
| Вспомогательные вещества Excipients | | |
| Дигидрофосфат калия Potassium dihydrogen phosphate | Государственная фармакопея XIV Russian State Pharmacopeia XIV | 9.45 |
| Гидрофосфат динатрия Disodium hydrogen phosphate | Государственная фармакопея XIV Russian State Pharmacopeia XIV | 1.28 |
| Бензалкония хлорид Benzalkonium chloride | Европейская фармакопея; Государственная фармакопея XIV European Pharmacopeia; Russian State Pharmacopeia XIV | 0.15 |
| Вода очищенная Purified water | Государственная фармакопея XIV Russian State Pharmacopeia XIV | До 1.00 Up to 1.00 |

Таблица 5. Оптимизация технологии получения назального спрея
Table 5. Optimization of the production conditions

| Контролируемый параметр Parameter | Условия проведения Conditions | | | | |
|---|----------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| Номер эксперимента Experiment number | Э1 E1 | Э2 E2 | Э3 E3 | Э4 E4 | Э5 E5 |
| Температура, °С Temperature, °C | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 |
| Время растворения до опалесценции, мин Dissolution time before opalescence, min | 10 | 12 | 15 | 25 | 45 |
| Вывод: оптимальная температура для перемешивания 5–15 °С Conclusion: the optimal temperature for mixing is 5–15 °C | | | | | |
| Номер эксперимента Experiment number | Э6 E6 | Э7 E7 | Э8 E8 | Э9 E9 | Э10 E10 |
| Скорость мешалки, об/мин Mixer speed, rpm | 30 | 40 | 50 | 80 | 100 |
| Время растворения до опалесценции, мин Dissolution time before opalescence, min | >30 | >30 | 13 | >30 | >30 |
| Вывод: оптимальная скорость перемешивания 50 об/мин Conclusion: the optimal mixing speed is 50 rpm | | | | | |
| Номер эксперимента Experiment number | Э11 E11 | Э12 E12 | Э13 E13 | Э14 E14 | Э15 E15 |
| Отстаивание в холодильной камере до полного растворения сополимера в течение, ч Refrigeration until complete dissolution of the copolymer, h | 12 | 15 | 20 | 24 | 30 |
| Наличие опалесценции, +/- The presence of opalescence, +/- | + | + | + | – | – |
| Количественное содержание сополимера в растворе, мг/мл Copolymer content in the solution, mg/mL | 4.68 | 4.80 | 4.97 | 5.04 | 5.01 |
| Вывод: оптимальное время выдерживания сополимера в холодильнике – 24 ч Conclusion: the optimal storage time of the copolymer in the refrigerator is 24 h | | | | | |
| Номер эксперимента Experiment number | Э16 E16 | Э17 E17 | Э18 E18 | Э19 E19 | Э20 E20 |
| Растворение АКК и хлорида бензалкония при температуре среды, °С Dissolution of ACA and benzalkonium chloride at ambient temperature, °C | 10 | 12 | 15 | 20 | 25 |
| Время растворения, мин Dissolution time, min | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Вывод: АКК и хлорид бензалкония одинаково хорошо растворяются при любой температуре в диапазоне от 10 до 25 °С Conclusion: ACA and benzalkonium chloride dissolve equally well between 10 to 25 °C | | | | | |
| Номер эксперимента Experiment number | Э21 E21 | Э22 E22 | Э23 E23 | Э24 E24 | Э25 E25 |
| Растворение АКК и хлорида бензалкония при перемешивании, скорость мешалки, об/мин Dissolution of ACA and benzalkonium chloride with mixing, stirrer speed, rpm | 50 | 80 | 100 | 150 | 300 |
| Время растворения, мин Dissolution time, min | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 |
| Вывод: скорость растворения АКК и хлорид бензалкония меняется незначительно Conclusion: the rate of dissolution of ACA and benzalkonium chloride varies insignificantly | | | | | |

Таблица 6. Выборочные данные по стабильности назальной лекарственной формы в полимерной упаковке
 Table 6. Selected data on the stability of the nasal dosage form in polymer package

| Характеристика Specification | Норма Standard | Срок хранения, сут Shelf life, days | Серия / Batch | | |
|--|---------------------------|--|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | | 130318 | 210518 | 191118 |
| pH | 5.5–6.2 | 0 | 5.7 | 5.8 | 6.0 |
| | | 180 | 5.8 | 5.8 | 5.9 |
| Микробиологическая чистота Microbiological purity | Категория 2 Category 2 | 0 | Соотв. Complies | Соотв. Complies | Соотв. Complies |
| | | 180 | Соотв. Complies | Соотв. Complies | Соотв. Complies |
| Количественное определение Quantitative assay | | | | | |
| АКК, мг/мл ACA, mg/mL | 9.5–10.5 | 0 | 9.89 | 10.05 | 10.12 |
| | | 180 | 9.89 | 10.05 | 10.11 |
| Сополимер, мг/мл Copolymer, mg/mL | 4.75–5.25 | 0 | 5.03 | 5.15 | 4.96 |
| | | 180 | 5.03 | 5.13 | 4.96 |

5. Добавление и растворение АКК и хлорида бензалкония.

6. Стерилизующая фильтрация и розлив в подготовленные полимерные флаконы по 10 мл с полимерными распылительными спрей-насадками.

Проведение термической стерилизации в данном случае не представляется возможным, так как сополимер является термочувствительным веществом и при использовании автоклава для стерилизации в растворе выпадает осадок, следовательно, фильтрация будет наиболее предпочтительным методом стерилизации.

Для установления срока годности лекарственного препарата изучена стабильность образцов трех серий спрея (табл. 6) в полимерных флаконах с распылительными насадками методом «ускоренного старения» при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ и влажности $75 \pm 5\%$ в течение 180 дней, что согласно ГФ XIV соответствует хранению лекарственного препарата в течение двух лет в естественных условиях. При проведении данного исследования контролировали показатели pH и микробиологической чистоты, а также количественное содержание активных веществ [12].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Святченко С.В., Дурьманов А.Г., Колосова Н.П., Гудымо А.С., Гончарова Н.И., Торжкова П.Ю., Буланович Ю.А., Епанчинцева А.В., Даниленко А.В., Марченко В.Ю., Сысоева А.В., Сулопаров И.М., Трегубчак Т.В., Рыжиков А.Б., Максютлов Р.А., Ильичева Т.Н. Тяжелые случаи заболевания гриппом на территории Российской Федерации в эпидемическом сезоне 2017–2018. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии (ЖМЭИ)*. 2019;(4):58–64. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-4-58-64>

2. Киселев О.И., Маринич И.Г., Сомнина А.А. (под ред.). Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. СПб.: Боргес; 2003. 245 с.

По результатам исследования, значения контролируемых показателей оставались в пределах нормы, отклонение значений соответствовало ошибке измерений. Можно предположить, что срок годности лекарственного препарата составит 2 года. Для подтверждения этого вывода образцы трех серий препарата были заложены на естественное хранение.

ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований были разработаны состав и технология получения назального спрея, который может быть использован в качестве профилактического средства для борьбы с гриппом и ОРВИ, содержащего 1 масс. % аминокaproновой кислоты и 0.5 масс. % сополимера 2-метил-5-винилпиридина и *N*-винилпирролидона. Проведенные исследования ускоренной стабильности позволили установить предположительный срок годности разработанного назального спрея – 2 года.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declares no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Svyatchenko S.V., Durymanov A.G., Kolosova N.P., Gudymo A.S., Goncharova N.I., Torzhkova P.Y., Bulanovich Y.A., Epanchintseva A.V., Danilenko A.V., Marchenko V.Y., Sysoeva A.V., Susloparov I.M., Tregubchak T.V., Ryzhikov A.B., Maksyutov R.A., Ilicheva T.N. Severe cases of seasonal influenza in Russia in 2017–2018. *Journal of microbiology epidemiology immunobiology*. 2019;(4):58–64 (in Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-4-58-64>

2. Kiselev O.I., Marynich I.G., Sominina A.A. (eds.). *Gripp i drugie respiratornye virusnye infektsii: epidemiologiya, profilaktika, diagnostika i terapiya* (Influenza and other respiratory viral infections: epidemiology, prevention, diagnosis and therapy). Saint Petersburg: Borges; 2003. 245 p.

3. Дондурей Е.А., Образцова Е.В., Семилетко Ю.С., Овчинникова Н.В., Головачёва Е.Г., Осidak Л.В., Афанасьева О.И. Противовирусная терапия ОРВИ у детей в современной клинической практике. *Медицинский Совет*. 2019;(2):183-187. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-183-187>
4. Чешик С.Г. Грипп. *Детские инфекции*. 2005;(4):56-63.
5. Ghori M.U., Mahdi M.H., Smith A.M., Conway B.R. Nasal Drug Delivery Systems: An Overview. *Am. J. Pharm. Sci.* 2015;3(5):110-119. doi:10.12691/ajps-3-5-2
6. Degenhard M.A., Gerallt W.U., Birkhoff M.S. Intranasal Drug Administration — An Attractive Delivery Route for Some Drugs. *Drug Discovery and Development – From Molecules to Medicine. IntechOpen*. 2015;(13):300-318. <http://dx.doi.org/10.5772/59468>
7. Карпова А.С., Кочкина Ю.В., Кедик С.А. Изучение противовирусной активности комплексного препарата с аминокaproновой кислотой для профилактики гриппа и ОРВИ. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;(8(2)):22-26. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-2-22-26>
8. Евсеева А.С., Кочкина Ю.В., Красильников И.В., Кедик С.А., Еремин Д.В., Сулов В.В. Противовирусная и иммуномодулирующая комбинация на основе аминокaproновой кислоты и сополимера 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона. Патент РФ № 2669810. Заявка от 21.06.2017, опублик. 16.10.2018 г. Бюлл. № 29.
9. Евсеева А.С., Ворфоломеева Е.В., Кочкина Ю.В., Кедик С.А., Востров И.А. Способ количественного определения аминокaproновой кислоты при её совместном присутствии с сополимером 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона методом ВЭЖХ. Патент РФ № 2700167. Заявка от 13.09.2018; опублик. 13.09.2019 г. Бюлл. № 26
10. Кравченко И.А. Способы введения лекарственных препаратов в организм. Интраназальное введение лекарственных препаратов. Одесса: Астропринт; 2009. 164 с. ISBN 978-966-190-128-4
11. Kundoor, V., Dalby, R.N. Effect of formulation- and administration-related variables on deposition pattern of nasal spray pumps evaluated using a nasal cast. *Pharm. Res.*, 2011;28(8):1895-1904. <https://doi.org/10.1007/s11095-011-0417-6>
12. Сакаева И.В., Бунятян Н.Д., Ковалева Е.Л., Саканян Е.И., Митькина Л.И., Прокопов И.А., Шелехина Е.С., Митькина Ю.В. Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств: отечественный и международный опыт. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013;(3):8-11.
3. Dondurey E.A., Obratsova E.V., Semiletko Y.S., Ovchinnikova N.V., Golovacheva E.G., Osidak L.V., Afanasyeva O.I. ARVI antiviral therapy in children in modern clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(2):183-187 (in Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-183-187>
4. Cheshik S.G. Influenza. *Detskie infektsii = Infant Infections*. 2005;(4):56-63 (in Russ.).
5. Ghori M.U., Mahdi M.H., Smith A.M., Conway B.R. Nasal Drug Delivery Systems: An Overview. *Am. J. Pharm. Sci.* 2015;3(5):110-119. doi:10.12691/ajps-3-5-2
6. Degenhard M.A., Gerallt W.U., Birkhoff M.S. Intranasal Drug Administration — An Attractive Delivery Route for Some Drugs. *Drug Discovery and Development – From Molecules to Medicine. IntechOpen*. 2015;(13):300-318. <http://dx.doi.org/10.5772/59468>
7. Karpova A.S., Kochkina Y.V., Kedik S.A. The antiviral activity study of complex drug with aminocaproic acid for prevention of influenza and ARVI. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development & Registration*. 2019;(8(2)):22-26 (in Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-2-22-26>
8. Evseeva A.S., Kochkina Yu.V., Krasilnikov I.V., Kedik S.A., Eremin D.V., Suslov V.V. Antiviral and immunomodulating combination based on aminocaproic acid and a copolymer of 2-methyl-5-vinylpyridin and N-vinylpyrrolidone: patent 2669810 RF. Appl. 21.06.2017, publ. 16/10/2018. Bull. Number 29 (in Russ.).
9. Evseeva A.S., Vorfolomeeva E.V., Kochkina Yu.V., Kedik S.A., Vostrov I.A. A method for the quantitative determination of aminocaproic acid when it is combined with a copolymer of 2-methyl-5-vinylpyridine and N-vinylpyrrolidone by HPLC: patent 2700167 RF. Appl. 09/13/2018, publ. 09/13/2019. Bull. Number 26 (in Russ.).
10. Kravchenko I.A. *Sposoby vvedeniya lekarstvennykh preparatov v organizm. Intranazal'noe vvedenie lekarstvennykh preparatov* (Methods of introducing drugs into the body. Intranasal administration of drugs). Odessa: Astroprint; 2009. 164 p. ISBN 978-966-190-128-4 (in Russ.).
11. Kundoor, V., Dalby, R.N. Effect of Formulation- and Administration-Related Variables on Deposition Pattern of Nasal Spray Pumps Evaluated Using a Nasal Cast. *Pharm. Res.*, 2011;28(8):1895-1904. <https://doi.org/10.1007/s11095-011-0417-6>
12. Sakaeva I.V., Bunyatyan N.D., Kovaleva E.L., Sakanyan E.I., Mitkina L.I., Prokopov I.A., Shelekhina E.S., Mitkina Y.V. The main approaches to the study of drug stability: domestic and international experience. *Vedomosti Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2013;(3):8-11. (in Russ.).

Об авторе:

Карпова Анастасия Сергеевна, главный специалист по качеству Акционерного общества «Институт фармацевтических технологий» (121353, Россия, г. Москва, Сколковское ш., д. 21, оф. 1). E-mail: karpova@ipt.ru.com.

About the author:

Anastasiya S. Karpova, Senior Quality Specialist, JSC “Institute of Pharmaceutical Technology” (of. 1, 21, Skolkovskoe shosse, Moscow, 121353, Russia). E-mail: karpova@ipt.ru.com.

Поступила: 25.10.2019; Получена после доработки: 26.11.2019; Принята к опубликованию: 24.01.2020.
Submitted: October 25, 2019; Reviewed: November 26, 2019; Accepted: January 24, 2020.