

*На правах рукописи*



**Павлов Алексей Никитич**

**Разработка состава и технологии получения назальных капель с пролонгированным  
высвобождением для лечения болезни Паркинсона**

3.4.1. Промышленная фармацевция и технология получения лекарств

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор фармацевтических наук, доцент

**Бркич Галина Эдуардовна**

**Официальные оппоненты:**

**Сливкин Алексей Иванович** – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета, заведующий кафедрой

**Абрамович Римма Александровна** – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный центр, начальник научно-производственного участка; факультет фундаментальной медицины, кафедра фармакогнозии и промышленной фармации, профессор кафедры

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» апреля 2024 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский б-р., д. 37/1 и на сайте организации: [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

**Ученый секретарь**

**диссертационного совета ДСУ 208.002.02**

доктор фармацевтических наук, профессор



**Дёмина Наталья Борисовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Программа фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021 - 2030 годы), утвержденная распоряжением Правительства от 31.12.2020 № 3684-р предполагает разработку оригинальных по структуре и механизму действия лекарственных средств (ЛС) для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Нейродегенеративные заболевания – группа относительно медленно развивающихся заболеваний с преимущественным поражением серого вещества центральной нервной системы. К ним относится болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции. На сегодняшний день для фармакотерапии паркинсонизма применяют холинолитические средства, производные аминоадамантиана, ДОФА-содержащие средства (ДСС), ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) типа В, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и агонисты дофаминовых рецепторов. «Золотым стандартом» терапии болезни Паркинсона на протяжении многих лет остаются ДОФА-содержащие лекарственные средства. Леводопа включена в Перечень лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций для медицинского применения, производство которых рекомендуется обеспечить в Евразийском экономическом союзе до конца 2024 года.

L-ДОФА или Леводопа эффективна в отношении всех трех основных симптомов БП: гипокинезии, тремора, ригидности. Недостатки применения стандартных форм L-ДОФА обусловлены резкими колебаниями содержания препарата в крови после приема, что с развитием болезни способствует «пульсирующей» стимуляции дофаминовых рецепторов, на фоне которой развивается клиническая картина двухфазного эффекта: on-эффект на пике дозы субъективно воспринимающийся как исчезновение симптомов заболевания и off-эффект, когда при снижении уровня дофаминовой стимуляции отмечаются наиболее сильные клинические проявления болезни. Развитие этих нарушений определяется, в том числе, нарушением функций хранения и высвобождения дофамина и нарушением рецепторного аппарата клеток-мишеней, а именно, снижением чувствительности рецепторов к дофамину или снижением их плотности. Это приводит к необходимости многократного введения лекарственного препарата (ЛП) для поддержания постоянного уровня L-ДОФА в крови. При пероральном приеме возникают сложности, связанные с низкой биодоступностью, а также «преждевременным» биохимическим превращением предшественника в дофамин на периферии, приводящее к снижению доступности препарата для мозга и к необходимости использования препаратов-ингибиторов периферического метаболизма L-ДОФА, что сопровождается

значительными побочными эффектами при хроническом введении. В связи с этим, актуальной задачей является повышение биодоступности L-ДОФА, используя ЛС в пролонгированной форме в составе полимера с регулируемым высвобождением и использованием назального пути введения. Назальная доставка ЛС рассматривается как актуальная альтернатива пероральному приему, поскольку назальная полость легкодоступна, обильно васкуляризирована, хорошо проницаема, имеет большую площадь поверхности, что способствует хорошей всасываемости и увеличению биодоступности.

Основной сложностью при этом является низкая растворимость L-ДОФА в воде и быстрая скорость его метаболизма на периферии. Подходом к устранению перечисленных недостатков является включение действующего вещества в биodeградируемый и нетоксичный сополимер молочной и гликолевой кислот. Предлагаемые подходы, а именно, создание ЛС с контролируемым временем деградации на основе биodeградируемого сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) и использование назального пути введения, приведет к снижению терапевтической дозы препарата, снижению побочных эффектов и увеличению эффективности терапии за счет контролируемого высвобождения, оптимизации биораспределения и более щадящего, фармакологического действия.

### **Степень ее разработанности**

В настоящее время в мире не существует зарубежных и российских объектов исследований аналогичных разрабатываемым технологиям, не зарегистрировано заявок, в которых бы рассматривались перспективы потенциального использования активной фармацевтической субстанции (АФС) 3,4-дигидрокси-L-фенилаланина (Леводопа) в форме наночастиц с полилактидгликолидами (ДОФА-ПК) и применяемым в виде назальной формы, не зарегистрированы ЛП в виде данной лекарственной формы (ЛФ), что доказывает актуальность выполняемого исследования.

### **Цель и задачи исследования**

Целью настоящей работы является научно-обоснованная разработка состава и технологии получения лекарственного препарата на основе ДОФА-ПК для лечения болезни Паркинсона.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Проанализировать уровень разработок ЛС, ориентированных на лечение болезни Паркинсона и направления в создании ЛП на основе полимерных композиций, и предложить дизайн исследования для разработки интраназальной ЛФ.
2. Научно обосновать и разработать состав ЛС Дофаминин, на основе АФС ДОФА-ПК.
3. Разработать технологию получения интраназальной ЛФ для лечения болезни Паркинсона.

4. Разработать методики контроля качества ЛС Дофаминин на основе АФС ДОФА-ПК.
5. Провести исследования стабильности АФС ДОФА-ПК и ЛС Дофаминин.
6. Разработать проекты опытно-промышленного регламента и нормативного документа по качеству на ЛС Дофаминин.

### **Научная новизна**

В данной работе представлены результаты разработки ЛС Дофаминин, на основе АФС ДОФА-ПК, представляющей собой интраназальную ЛФ для лечения болезни Паркинсона. Определен целевой профиль качества, изучаемого ЛС в части, касающейся качества и безопасности, с учетом пути введения, ЛФ, биодоступности, дозировки и стабильности; определены критические характеристики качества. Изучены физико-химические, биофармацевтические и технологические характеристики АФС ДОФА-ПК, необходимые для разработки ЛС Дофаминин. Проведена фармацевтическая разработка (ФР): выбран состав, разработана технология получения, разработаны методики контроля качества, изучена стабильность ЛС Дофаминин, на основе АФС ДОФА-ПК. Разработан проект нормативного документа по качеству (НД) и опытно-промышленный регламент (ОПР) на ЛС Дофаминин. Получен патент РФ № RU № 2697411 «Композиция для лечения болезни Паркинсона» (2019 г.).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Заключается в разработке и изучении ЛС Дофаминин, на основе АФС ДОФА-ПК. В ходе исследования получены практические данные по биофармацевтическим, физико-химическим и технологическим свойствам АФС ДОФА-ПК, оценена его стабильность. Полученные данные могут быть использованы при составлении регистрационного досье на проектируемый ЛП. Предложен состав и технология получения ЛС Дофаминин, удовлетворяющие основным регуляторным требованиям. Результаты представляют собой данные фармацевтической разработки и являются основой для дальнейшего масштабирования, оптимизации и изучения характеристик проектируемого ЛП с целью его потенциального вывода на фармацевтический рынок. Теоретическая значимость работы заключается в разработке и реализации подхода по проектированию стабильной назальной дозированной ЛФ на основе расширенного метода фармацевтической разработки, оценку совместимости. Результаты исследований вошли в комплексный отчет о проделанной работе Государственного контракта от 11 июня 2015 г. № 14.N08.12.0038 в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» по теме «Доклинические исследования лекарственного средства на основе 3,4-дигидрокси-L-фенилаланина (леводопа) и полилактидгликолидов для лечения болезни Паркинсона».

## **Методология и методы исследования**

Методология работы базируется на выборе цели и объекта исследования, обозначения решаемой проблемы, направленной на лечение болезни Паркинсона, а также выборе подходов, средств и методов, определяющих наилучший результат получения эффективного и безопасного ЛС для медицинского применения.

Методологическую основу исследования составили работы зарубежных, советских и российских ученых в области фармацевтической технологии и фармацевтического анализа, в частности, в вопросах разработки ЛП, лекарственных форм и биофармации: В.В. Береговых, А.П. Мешковского, Н.В. Пятигорской, К.В. Алексеева, И.И. Краснюка, С.А. Кедика, Н.Б. Деминой, Н.Д. Бунятян, А.И. Сливкина, С.Н. Суслиной, Е.И. Саканян, и др.

В ходе выполнения работы были использованы физические, физико-химические, химические методы и фармацевтико-технологические испытания на ЛФ, описанные в Государственной фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ) и Фармакопее ЕАЭС (ФЕАЭС).

## **Личный вклад**

Автором на разных этапах теоретических и экспериментальных исследований, разработана и усовершенствована технология получения активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК, проведены исследования физико-химических и технологических характеристик фармацевтической субстанции, проведена разработка состава и технологии получения оригинального ЛС Дофаминин. Установлен целевой профиль качества, представляющий собой перспективное резюме характеристик качества будущего лекарственного средства, которые должны быть достигнуты, чтобы обеспечить желаемое качество, принимая во внимание безопасность и эффективность. Личный вклад автора является определяющим и состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения и оформления диссертационной работы.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Результаты исследований по выбору и обоснованию вспомогательных веществ (ВВ) для получения ЛС Дофаминин.
2. Результаты исследования по определению пространства проектных параметров при разработке технологии производства интраназальной ЛФ для лечения болезни Паркинсона.
3. Результаты по разработке методик контроля качества АФС ДОФА-ПК и ЛС Дофаминин.
4. Результаты изучения стабильности ЛС Дофаминин.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, конкретно пунктам 2, 3, 4.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обусловлена необходимым объемом экспериментального материала, однородностью выборки объектов эксперимента, применением современных методов исследования, сертифицированного и поверенного оборудования, валидацией разработанных методик, применением методов математической статистики, теоретическим обоснованием полученных экспериментальных данных.

Основные положения работы и результаты диссертационного исследования доложены на конференциях: Scientific Research Of The SCO Countries: Synergy And Integration (08.09.2023 г., Пекин, Китай); XXXII Международной научно-практической конференции «Фундаментальная наука и технологии - перспективные разработки» (21-22.08.2023 г., Бангалор, Индия); II Международной научно-практической конференции «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы» (04-06.10.2023 г., Томск, РФ).

Апробация результатов диссертации состоялась на межкафедральной конференции кафедры промышленной фармации и кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования, кафедры фармацевтической технологии Института фармации имени А.П. Нелюбина, Центра фармацевтических технологий, Центра доклинических исследований, Центра фармацевтической разработки и инновационных лекарственных форм Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 11 от 27.11.2023 г.

## **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования вошли в работу и в учебный процесс кафедры промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Акт № 15.20-03 от 20.10.2023 г.), внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтического анализа ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Акт № 45/В от 03.10.2023 г.). В результате проведенных экспериментальных исследований разработаны состав, технология получения, методики анализа АФС ДОФА-ПК и ЛС Дофаминин. Проведена апробация технологии получения и методик контроля качества АФС ДОФА-ПК, ЛС Дофаминин на ООО «Тулльская фармацевтическая фабрика» (Акт №15/09 от

12.09.2023 г., Акт №16/09 от 12.09.2023 г.), АО «Институт фармацевтических технологий» (Акт от 07.11.2023 г.). Результаты исследований вошли в комплексный отчет о проделанной работе Государственного контракта от 11 июня 2015 г. № 14.N08.12.0038 в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» по теме «Доклинические исследования лекарственного средства на основе 3,4-дигидрокси-L-фенилаланина (леводопа) и полилактидгликолидов для лечения болезни Паркинсона».

### **Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук**

Диссертационная работа выполнена в рамках Государственного контракта от 11 июня 2015 г. № 14.N08.12.0038 по теме «Доклинические исследования лекарственного средства на основе 3,4-дигидрокси-L-фенилаланина (леводопа) и полилактидгликолидов для лечения болезни Паркинсона» ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом исследования по теме «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» (номер государственной регистрации 01201261653).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 2 оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MatchSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 4 иные статьи по результатам диссертационного исследования, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференций), 1 патент на изобретение Российской Федерации.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 233 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, выводов, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 71 таблицей и 28 рисунками. Список литературы включает 196 источников, из них 117 на иностранных языках.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В ходе изучения литературных данных установлен уровень разработок ЛС для лечения БП, терапевтические свойства средств на основе L-ДОФА и пути повышения ее биодоступности. Выявлен потенциал применения полимерной композиции L-ДОФА в качестве действующего вещества для разработки ЛФ на его основе. Проведена оценка многочисленных исследований создания ЛС для интраназального применения, выявлены ключевые особенности технологических, биофармацевтических свойств интраназальных ЛФ, которые необходимо учитывать для их разработки.

### Материалы и методы исследования

Для разработки состава интраназальной ЛФ была использована АФС L-ДОФА – химическое название - (2S)-2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил) пропановая кислота USP-NF; НД фирмы «Sigma Aldrich» (США). Спецификация на L-ДОФА представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Спецификация на L-ДОФА

Показатели качества	Значение
Описание	Аморфный лиофилизированный порошок белого или бежевого цвета, гигроскопичен, фоточувствителен, без запаха
Растворимость	Растворим в диметилсульфоксиде и в диметилформамиде, плохо растворим в эфире, гексане, спирте 96 %; с водой образует суспензию
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора совпадает со временем удерживания пика L-ДОФА стандартного раствора (ВЭЖХ)
Количественное определение	99,00 %
Родственные примеси	Любая единичная примесь – не более 0,1 %; сумма примесей – не более 1,5 % (ВЭЖХ)
Размер частиц	Средний диаметр частиц основной фракции – не более 500 нм
Седиментационная устойчивость	При встряхивании АФС в воде (15 мг/10 мл) образуется гомогенная, не содержащая агломератов, суспензия, устойчивая в течение не менее 15 мин
pH раствора	От 4,5 до 7,0
Вода	Не более 1 %
Остаточные органические растворители	Хлороформ – не более 40 ppm
Информация о хранении	Температура хранения от 2 до 8 °С. Срок хранения 2 года

Для определения критерий качества и требований к ВВ для разработки ЛФ использовали справочник вспомогательных веществ, используемых при производстве ЛС ЕАЭС.

Условия проведения методов исследования были гармонизированы в соответствии с требованиями ФЕАЭС. Растворимость изучали в соответствии с ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость». Определение pH суспензии проводили в соответствии с ОФС.1.2.1.0004

«Ионометрия». Измерение проводили на рН-метре Mettler Toledo (США). Определение размеров частиц проводили методом динамического светорассеяния. Для анализа использовали субмикронный лазерный спектрометр Coulter N4MD фирмы Coulter Electronics (США) и анализатор Zetasizer Nano ZS ZEN 3600 (Malvern Instruments, Великобритания). Содержание воды изучали в соответствии с требованиями Фармакопеи ЕАЭС согласно 2.1.5.12. Вода: полумикрометодом (метод К. Фишера) по количественной реакции воды с серы диоксидом и йодом в безводной среде метанола.

Определение остаточных органических растворителей проводили методом ГЖХ с применением внутреннего стандарта. Для определения подлинности и количественного содержания АФС в ЛФ использовали метод ВЭЖХ. В процессе разработки методики инструментального анализа придерживались требований, следовали рекомендациям фармакопеи ЕАЭС. Валидация аналитических методик контроля качественного и количественного определения была статистически обработана с применением ПО Microsoft Excel.

Массу (Объем) содержимого упаковки изучали согласно ОФС.1.4.2.0007 Изучение седиментационной устойчивости проводили в соответствии с ОФС.1.4.1.0014 для суспензионных систем. Исследования соблюдения требований для показателей дозы и однородности дозирования проводили в соответствии с ОФС.1.4.1.0027 «Капли». Микробиологические исследования проводили на лабораторном планшете в соответствии с требованиями Фармакопеи ЕАЭС. Показатель вязкости определяли в соответствии с требованиями и рекомендациями Фармакопеи ЕАЭС на лабораторном вискозиметре (анализаторе вязкости) SV-10, AnD (Япония). Для определения срока годности была использована методика расчета в соответствии с полученными данными изучения стабильности, согласно ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» методом «Ускоренного старения».

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Фармацевтическая разработка ЛС представляла собой поэтапный процесс, заключающийся в изучении физико-химических свойств АФС, разработке модельной системы поверхности назального эпителия *in vitro*, разработке методики высвобождения ЛС *in vitro*, оценке совместимости компонентов, изучении показателей качества, отвечающих ЛФ, а также изучении стабильности. Исследования показателей качества АФС ДОФА-ПК и разрабатываемого ЛС Дофаминин проводились в Центре фармацевтических технологий совместно с Лабораторией фармакокинетики и метаболомного анализа и Центром доклинических исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования по разработке ЛС

Разрабатываемое ЛС должно удовлетворять следующим требованиям: структура - фармацевтическая композиция Леводопы в полимерной матрице, способствующая стабильному поддержанию терапевтической дозы за счет увеличения доступности ЛС; эффективность в отношении основных симптомов заболевания: уменьшение или отсутствие симптомов заболевания, а также снижение побочного действия в виде двухфазного «on-off»-эффекта; путь введения: назальный; уровень ЛД 50 (доза, при которой погибает не более 50 % животных) - не должна превосходить значения исходной субстанции, более 2000 г/кг; безопасность: прогнозируемое соотношение эффективности и токсичности должно быть положительным.

Был установлен целевой профиль качества разрабатываемого ЛС (Рисунок 2). Для проведения исследований была наработана серия полимерной композиции АФС ДОФА-ПК в соответствии с разработанным составом (Таблица 2).

Таблица 2 – Состав АФС ДОФА-ПК на 100,00 г.

Компонент	НД/Спецификация	Количество, г
Л-ДОФА	USP-NF; НД фирмы «Sigma Aldrich» (США)	10,00
Сополимер PLGA 50/50	USP-NF; НД фирмы LACTEL® «Absorbable polymers international» (США)	80,00
Поливиниловый спирт	НД фирмы «Sigma Aldrich» (США)	1,80
D-Маннитол	НД фирмы «Fluka» (США)	8,20
<b>Итого:</b>		100,00

Были определены значения показателей качества полимерной композиции АФС ДОФА-ПК, которые отражены в таблице 3. Графическое изображение распределения размеров частиц приведено на рисунке 3.

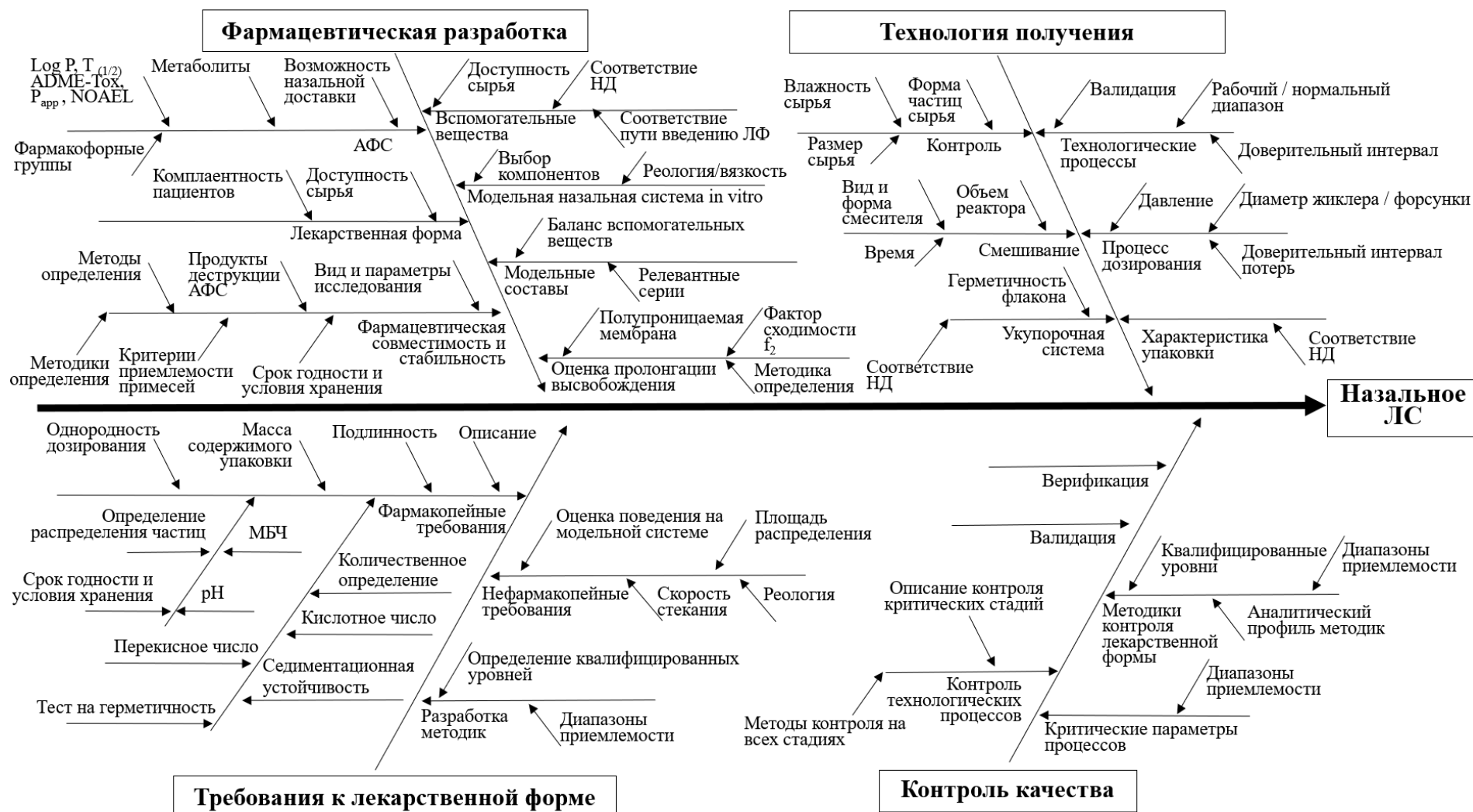


Рисунок 2 – Целевой профиль качества назального ЛС

Таблица 3 – Результаты значений показателей качества АФС ДОФА-ПК

Показатель	Метод	Нормативное значение
Описание	Органолептический Визуальный ГФ РФ	Аморфный лиофилизированный порошок белого или светло-белого цвета, гигроскопичен, фоточувствителен, без запаха
Растворимость	ГФ РФ ФЕАЭС	Растворим в диметилсульфоксиде и в диметилформамиде, плохо растворим в эфире, гексане, спирте 96 %; с водой образует суспензию
Подлинность (2S)-2-Амино-3-(3,4-дигидроксифенил)-пропановая кислота 3,4-дигидрокси-L-фенилаланин (L-ДОФА)  Сополимер молочной и гликолевой кислот 50/50 (PLGA 50/50)	А. ВЭЖХ ОФС.1.2.1.2.0005 ФЕАЭС	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца L-ДОФА
	В. ИК-спектроскопия ГФ РФ ОФС.1.2.1.1.0002 ФЕАЭС	ИК-спектр испытуемой субстанции по положению полос поглощения должен соответствовать ИК-спектру стандартного образца сополимера PLGA 50/50
Размер частиц	Метод лазерной дифракции света ОФС.1.2.1.0008	В суспензии (0,2 мг/мл) не менее 90 % основной фракции частиц должны быть размером не более 500 нм
Седиментационная устойчивость	ГФ РФ ОФС.1.4.1.0014	При встряхивании АФС в воде (15 мг/10 мл) образуется гомогенная, не содержащая агломератов, суспензия, устойчивая в течение не менее 15 мин
рН	ГФ РФ	От 4,5 до 7,0 (0,1 % суспензия)
Родственные примеси	ВЭЖХ ОФС.1.2.1.2.0005 ФЕАЭС	Любая единичная примесь – не более 0,1 %; сумма примесей – не более 1,5 %
Вода	ФЕАЭС, полумикрометод	Не более 1,0 %
Остаточные органические растворители	ГФ РФ ОФС.1.1.0008 ОФС.1.2.1.2.0004 ФЕАЭС	Хлороформ – не более 40 ppm
Микробиологическая чистота	ФЕАЭС	Категория 2.2
Количественное определение	ВЭЖХ ОФС.1.2.1.2.0005 ФЕАЭС	Не менее 9,0 % и не более 10,0 % L-ДОФА в пересчете на безводное и свободное от органического растворителя вещество
Упаковка	По 100 г в стеклянные или пластиковые контейнеры темного цвета с навинчивающимися крышками вместимостью 500 мл	
Маркировка	В соответствии с требованием НД	
Хранение	В сухом защищенном от света месте при температуре при температуре от 2 до 8 °С	

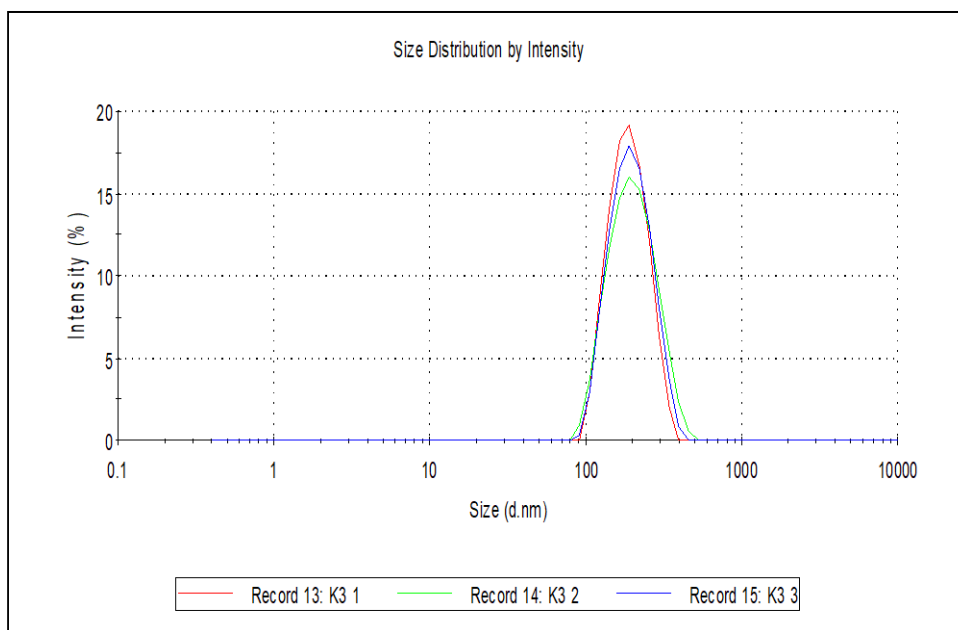


Рисунок 3 – Распределение размеров частиц по интенсивности светорассеяния образца (раствор в воде 0,2 мг/мл)

Для разработки были использованы растворы оксиэтилцеллюлозы, метилцеллюлозы, натриевой соли поликарбоксиметилового эфира целлюлозы, натриевой соли гидрированной формы поликарбоксиметилового эфира целлюлозы. Растворы с концентрациями 0,5-6 % были исследованы по показателю вязкости на вискозиметре. Была проведена оценка вязкости исследуемых растворов от их концентрации (Таблица 4). В соответствии с реологическими показателями назального секрета были выбраны растворы с вязкостью в интервале значений от  $1,10 \pm 0,1$  до  $1,5 \pm 0,1$  Па $\times$ с. Предъявляемым требованиям по вязкости удовлетворяли следующие композиции: раствор оксиэтилцеллюлозы 4 %, раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы 3 %, раствор метилцеллюлозы 2 %.

Таблица 4 – Значения вязкости исследуемых растворов производных целлюлозы

<b>Растворы оксиэтилцеллюлозы</b>					
Концентрация, %	$1,0 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,1$	$4,0 \pm 0,1$	$5,0 \pm 0,1$
Вязкость, Па $\times$ с	менее 0,1	менее 0,1	$0,4 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1$
<b>Растворы метилцеллюлозы</b>					
Концентрация, %	$1,0 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,1$
Вязкость, Па $\times$ с	менее 0,1	менее 0,1	$1,5 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,2$
<b>Растворы натрий карбоксиметилцеллюлозы</b>					
Концентрация, %	$1,0 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,1$	$4,0 \pm 0,1$
Вязкость, Па $\times$ с	менее 0,1	менее 0,1	$1,0 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,2$
<b>Растворы гидратированной натрий карбоксиметилцеллюлозы</b>					
Концентрация, %	$1,8 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,1$	$5,0 \pm 0,1$
Вязкость, Па $\times$ с	менее 0,1	менее 0,1	$0,7 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,1$

Для разработки модельной поверхности *in vitro*, имитирующей слизистую, были выбраны композиции на основе акриламида. Была выбрана композиция, полученная на основе полиакриламидного геля с содержанием 20 % акриламида и 0,25 % бис-акриламида. Учитывая, что угол наклона поверхности слизистой носа по нижней стенке составляет около 10° - 20° к горизонтальной поверхности, а по верхней стенке полости носа доходит до 70°, было изучено поведение модельной жидкости на модельной поверхности под различными углами наклона поверхности (Таблица 5).

Таблица 5 – Поведение модельной жидкости на модельной поверхности слизистой носа

Модельные жидкости	Скорость стекания растворов целлюлозы (мм/мин) при углах наклона модельной поверхности из полиакриламида (градусы)						
	10°	20°	30°	40°	50°	60°	70°
<b>1</b>	0,21±0,01	0,57±0,01	0,94±0,01	1,48±0,02	2,1±0,02	2,73±0,03	3,92±0,04
<b>2</b>	0,25±0,01	0,56±0,01	0,87±0,01	1,25±0,01	1,58±0,01	2,02±0,01	3,48±0,01
<b>3</b>	0,16±0,01	0,46±0,01	0,60±0,02	0,71±0,04	1,46±0,05	2,12±0,05	3,23±0,06

Примечание: 1 – Раствор оксиэтилцеллюлозы 4 %; 2 – Раствор метилцеллюлозы 2 %; 3 – Раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы 3 %

За необходимое значение принималась скорость продвижения материала по слизистой, соответствующей от 3,0 до 7,1 мм/мин. Поведение всех выбранных модельных жидкостей на модельной поверхности было практически одинаково, однако максимальным соответствием физиологическим условиям *in vivo* обладал раствор оксиэтилцеллюлозы, что послужило выбором ее в качестве модельной жидкости для разработки состава послужило выбором ее в качестве модельной жидкости для выбора оптимального состава ЛФ на следующем этапе. Для этого были разработаны и получены в лабораторных условиях составы ЛФ, применяемых для интраназального введения (Таблица б): назальные капли с водой очищенной и маслами в качестве дисперсионной среды; назальные капли с комбинированной дисперсионной среды.

На основании установленных значений скоростей стекания образцов было построено пространство проектных параметров. Функция отклика была вычислена с помощью построения матрицы. График поверхности суммарной скорости стекания составов ЛФ под различным углом представлен на рисунке 4.

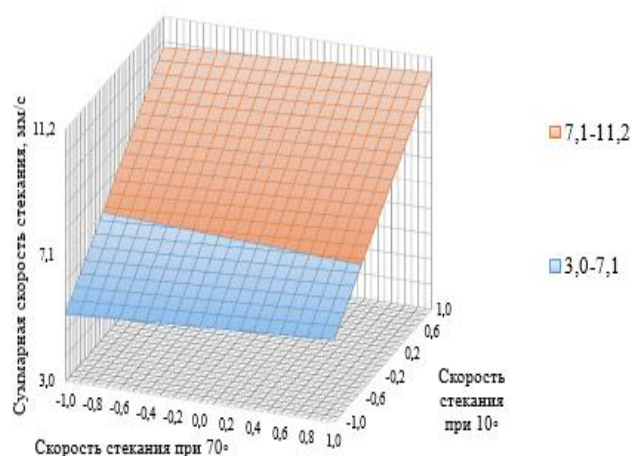


Рисунок 4 – График поверхности суммарной скорости стекания составов ЛФ. В зоне синего цвета находятся составы, удовлетворяющие свойство стекания

Все исследованные образцы имели значения скоростей стекания под углом 70° выше 3,0 мм/мин, однако образцы К -1 водн., К - 2 водн., К - 1 масл. имели высокие кинематические показатели движения, величина их суммарная скорость стекания выходила за пределы 7,1 мм/мин. Подобное их поведение в условиях *in vivo* может существенно ограничить необходимый период их пребывания на слизистой и послужить причиной низких показателей биодоступности.

Таблица 6 – Разработанные составы ЛФ

Образец	ВВ	Количество, г	Образец	ВВ	Количество, г
<b>К-1 водн.</b>	Вода очищенная	До 10,000	<b>К-1 масл.</b>	Масло оливковое	До 10,000
<b>К-2 водн.</b>	Сорбитол 70%	0,020	<b>К-2 масл.</b>	Масло подсолнечное	До 10,000
	Натрия хлорид	0,004	<b>К-3 масл.</b>	Твин 80	0,100
	НДД	0,004		Масло оливковое	До 10,000
	НГД	0,003	<b>К-4 масл.</b>	Твин 80	0,100
	Динатрия эдетат	0,001		Масло подсолнечное	До 10,000
		Вода очищенная	До 10,000	<b>К-1 комб. 1</b>	Масло оливковое
<b>К-3 водн.</b>	Бензиловый спирт	0,100	Твин 80		0,005-0,020
	Сорбитол 70%	0,020	Пропиленгликоль		0,050-0,500
	Гипромеллоза	0,500	Сорбитол 70 %		0,020
	Вода очищенная	До 10,000	Вода очищенная		2,200-4,430
<b>К-4 водн.</b>	Бензиловый спирт	0,100	<b>К-2 комб. 1</b>	Масло оливковое	0,500
	Сорбитол 70%	0,020		Цетиловый спирт	0,005
	Динатрия эдетат	0,001		Твин 80	0,005
	Хлористоводородная кислота	0,003		Парафин жидкий	0,050
	Натрия цитрат	0,004		Вода очищенная	4,350
	ГПМЦ	0,500	<b>К-2 комб. 2</b>	Масло оливковое	1,000
	Вода очищенная	До 10,000		Цетиловый спирт	0,010
<b>К-2 комб. 3</b>	Масло оливковое	1,500		Твин 80	0,010
	Цетиловый спирт	0,010		Парафин жидкий	0,100
	Твин 80	0,020	Вода очищенная	3,880	
	Парафин жидкий	0,200	<b>К-2 комб. 4</b>	Масло оливковое	2,000
	Вода очищенная	3,270		Цетиловый спирт	0,010
<b>К-2 комб. 5</b>	Масло оливковое	2,000		Твин 80	0,020
	Цетиловый спирт	0,010		Парафин жидкий	0,300
	Твин 80	0,020	Вода очищенная	2,670	
	Парафин жидкий	0,400			



На следующем этапе для выявления возможной несовместимости компонентов и оценки стабильности составов было проведено исследование образцов непосредственно после получения и через шесть месяцев при их хранении в климатической камере при температуре  $25 \pm 5$  °С и относительной влажности  $60 \pm 5$  %. В присутствии ВВ как у образцов с водной дисперсионной средой, так и комбинированного характера родственные примеси образовывались в меньшем количестве по сравнению со стандартным образцом АФС ДОФА-ПК, что свидетельствует о верном направлении подбора ВВ для повышения стабильности.

По результатам анализа у образцов с масляной дисперсионной средой (К-2 масл., К-3 масл., К-4 масл.) значения суммы родственных примесей по истечении 3 месяцев соответствовало требованиям спецификации на АФС и не превышало порог квалификации НД по качеству, что послужило их выбором для исследований на следующем этапе фармацевтической разработки – изучении высвобождения АФС ДОФА-ПК в условиях *in vitro*. По результатам анализа у образцов с масляной дисперсионной средой (К-2 масл., К-3 масл., К-4 масл.) значения суммы родственных примесей по истечении 3 месяцев соответствовало требованиям спецификации на АФС. Метод с мембраной был выбран нами, как наиболее целесообразный для оценки высвобождения АФС из назальной ЛФ, тогда как иные методы, могут играть лишь вспомогательную роль в подтверждении или верификации полученных результатов. На рисунке 5 графически отображены средние значения результатов профилей высвобождения образцов ЛС и АФС в условиях *in vitro*. Установленные факторы сходимости

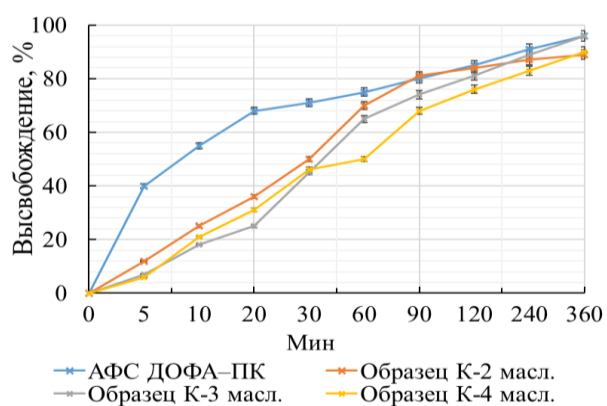


Рисунок 5 – Средние значения результатов профилей высвобождения образцов ЛФ и АФС в условиях *in vitro*

Таблица 7 – Метрологические характеристики сравнения профилей высвобождения

Фактор сходимости $f_2$ профилей высвобождения для образца ЛС К-2 масл. и АФС ДОФА-ПК	<b>36,82</b>
Фактор сходимости $f_2$ профилей высвобождения для образца ЛС К-3 масл. и АФС ДОФА-ПК	<b>31,77</b>
Фактор сходимости, $f_2$ профилей высвобождения для образца ЛС К-4 масл. и АФС ДОФА-ПК	<b>34,09</b>

(Таблица 7) статистически свидетельствовали, что высвобождение АФС из образцов ЛС имело тенденцию к замедлению. У образцов К-3 масл. и К-4 масл. замедление высвобождения было более существенным. Более замедленный переход АФС в акцепторную среду по результатам статистического анализа свидетельствовал о формировании эффекта «продлонгации» высвобождения действующего вещества из ЛФ.

Была разработана и валидирована методика качественного и количественного анализа АФС ДОФА-ПК методом ВЭЖХ. Результаты представлены в таблицах 8 и 9.

Таблица 8 – Условия хроматографического определения

Колонка из нержавеющей стали размером 150 мм x 4,6 мм, заполненная сорбентом С18 с размером частиц 5 мкм (типа Zorbax Eclipse XDB-C18, «Agilent», США или аналогичная)		
Подвижная фаза состоит из смеси подвижной фазы А и В (А-фосфатный буфер, pH=2,54; В- ацетонитрил):		
Время, мин	Раствор А, %	Раствор Б, %
0	95	5
18	95	5
22	0	100
35	0	100
Скорость потока		0,8 мл/мин
Температура термостата колонки		°С
Длина волны детектирования		280 нм
Объем пробы		10 мкл
Температура автосамплера		4 °С
Время		35 мин

Таблица 9 – Результаты валидации методики качественного и количественного анализа АФС ДОФА-ПК

Характеристика	Критерий анализа	Результаты	Допустимый предел	
Специфичность	Время удерживания, мин	+	8,115 (RSD 0,04 %)	
Диапазон определения	Допустимый предел	70-120 %	70-120 %	
Повторяемость	Систематическая ошибка	АФС	0,20 %	≤ 2,00 %
Промежуточная прецизионность	Критерии Фишера и Стьюдента	Критерий Фишера	0,3799	≤ 5,05%
			0,3547	
			0,9594	
			0,3836	
		Критерий Стьюдента	0,3659	≤ 2,23 %
			0,2514	
			0,9397	
			0,2922	
Правильность	Критерий приемлемости	90	100,58 %	98-102 %
		100	101,10 %	
		120	100,58 %	
Линейность	Коэффициент корреляции	0,9959	≥ 0,995	

Разработана технология получения назальных капель ЛС Дофаминин, включающая в себя на первом этапе образование суспензии L-ДОФА с полимером PLGA 50/50 в дисперсионной среде хлороформа, с последующим эмульгированием в растворе 2 % ПВС, насыщенного L-ДОФА, с дальнейшим упариванием хлороформа, добавлением раствора маннитола и проведением процесса лиофилизации. Второй этап включает получение суспензии ЛФ в растворе твина 80 и масле оливковом. Технологическая схема представлена на рисунке 6.

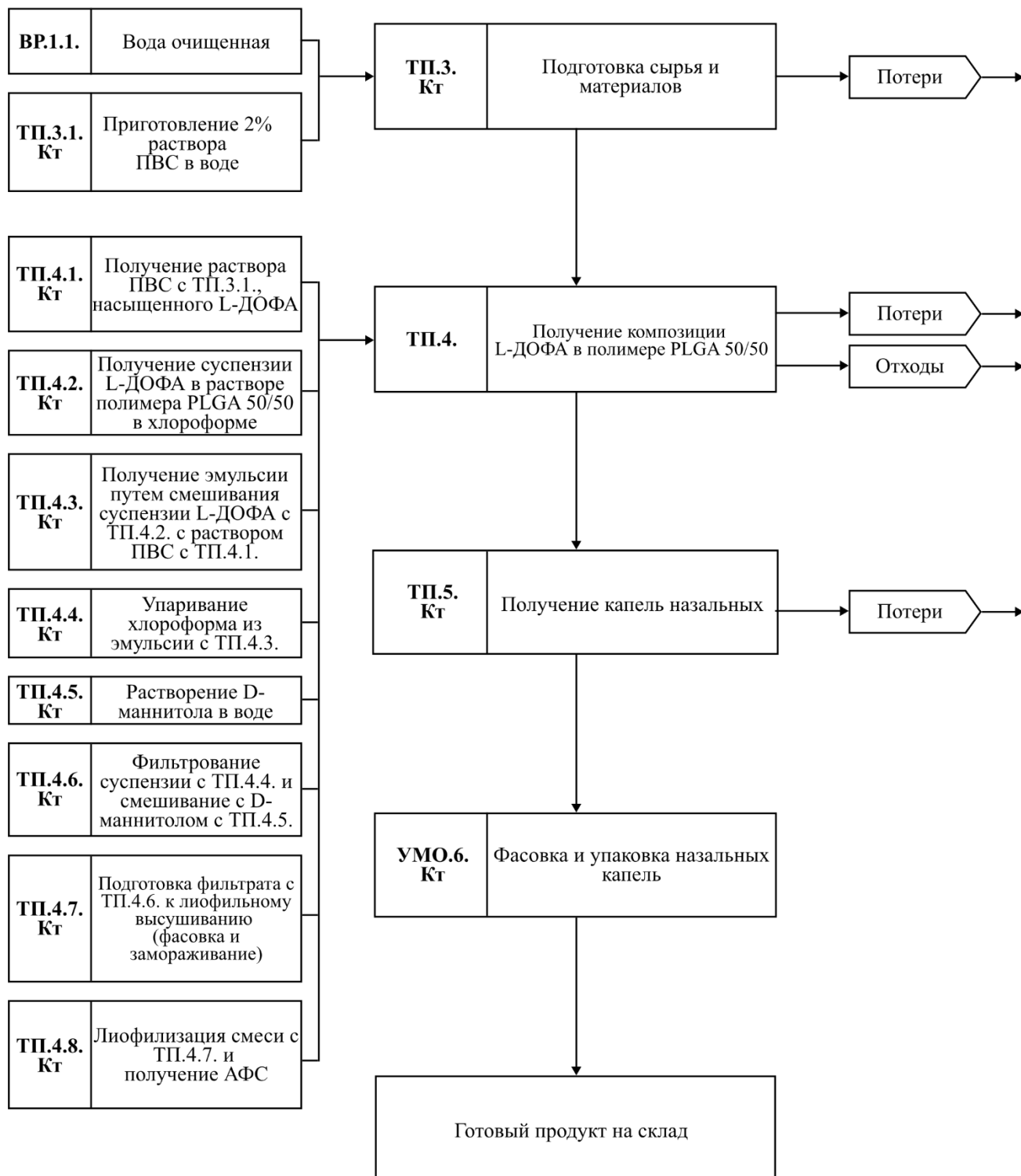


Рисунок 6 – Технологическая схема получения ЛС Дофаминин

Проект спецификации представлен в таблице 10.

Таблица 10 – Проект спецификации на ЛС Дофаминин

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Органолептический, визуальный ГФ РФ, ФЕАЭС, 2.5.1.1. Лекарственные формы	Масляная суспензия светло-желтого цвета, без запаха
Подлинность	ГФ РФ ОФС.1.2.1.2.0005 ВЭЖХ ФЕАЭС 2.1.2.28. ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора L-ДОФА
Масса содержимого упаковки	ГФ РФ ОФС.1.4.2.0007 Масса (объем) содержимого упаковки ФЕАЭС 2.1.9.17. Масса (объем) содержимого упаковки	Среднее значение массы 10 упаковок должна быть не менее указанной на этикетке. Масса содержимого каждой отдельной упаковки должна быть не менее 90 % от указанного на этикетке
Однородность дозирования	ГФ РФ ОФС.1.4.2.0008 Однородность дозирования, способ 1 ФЕАЭС 2.1.9.14. Однородность дозированных единиц	Результат испытания признается удовлетворительным, если при $n=10$ первый показатель приемлемости $AV$ (%) $AV \leq 15$ %
Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света	ГФ РФ ОФС.1.2.1.0008 Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света	Не менее 90 % основной фракции частиц должны быть размером не более 500 нм
Седиментационная устойчивость	ГФ РФ ОФС.1.4.1.0014 Суспензии ФЕАЭС 2.5.1.33. Суспензии	Энергично встряхивают и помещают в мерный цилиндр; не должно наблюдаться седиментации и образования агломератов в течение 2-3 мин
pH	ГФ РФ ОФС.1.2.1.0004 метод потенциометрического определения pH ФЕАЭС 2.1.2.47. Потенциометрическое определение концентрации ионов с использованием ионоселективных электродов	От 4,5 до 7,0
Микробиологическая чистота	ГФ РФ ОФС.1.2.4.0002 Микробиологическая чистота	Категория 2.2

Оценка стабильности была проведена в температурных режимах хранения как при  $5 \pm 3$  °С, так и при  $25 \pm 5$  °С, относительная влажность при этом составляла  $60 \pm 5$  %. При хранении в температурном интервале  $25 \pm 5$  °С были выявлены отклонения от требований проекта спецификации на 9 месяце хранения.

Соответственно, хранение может осуществляться в течение 6 месяцев при температуре  $25 \pm 5$  °С без отклонения от проекта спецификации. Оптимальной рекомендуемой температурой хранения ЛС Дофаминин является температура от 2 до 8 °С в течение 3 лет в сухом защищённом от света месте.

В результате проведенных исследований был разработан состава и технология получения назальных капель ЛС Дофаминин с пролонгированным высвобождением для лечения болезни Паркинсона. В таблице 11 представлен состав ЛС Дофаминин на 1 упаковку.

Таблица 11 – Состав ЛС на 1 упаковку, 10,0 г., 200 доз

<b>Состав ЛС Дофаминин</b>	<b>Масса, г</b>
3,4-дигидрокси-L-фенилаланин	0,5
Полимер PLGA 50/50	4,0
D-Маннитол	0,4
Поливиниловый спирт	0,1
Масло оливковое	4,9
Твин 80	0,1
Общая масса	10,0

## **ОБЩИЕ ВЫВОДЫ**

1. Анализ уровня разработок ЛС, ориентированных на лечение болезни Паркинсона, демонстрирует продолжающийся интерес к разработке лекарственных средств для лечения нейродегенеративных заболеваний, при этом «Золотым стандартом» на протяжении многих лет остаются ДОФА-содержащие средства. Существующие лекарственные формы Леводопы имеют ряд недостатков, приводящих к необходимости многократного введения лекарственного препарата, что требует поиска и разработки альтернативных путей доставки и введения лекарственного вещества. Для разработки перспективной полимер содержащей наносомальной ЛФ, позволяющей обеспечить биосовместимость, контролируемое высвобождение и необходимую биодоступность, был предложен дизайн исследований, предусматривающий все необходимые этапы фармацевтической разработки с разработкой стратегии контроля и последующим масштабированием технологии.

2. С целью разработки состава лекарственного средства были изучены необходимые физико-химические характеристики АФС ДОФА-ПК; разработана модельная система поверхности назального эпителия *in vitro*; методики высвобождения ЛС *in vitro*; проведена

оценка совместимости компонентов и изучены возможные родственные примеси, образующиеся в процессе хранения; установлен целевой профиль качества разрабатываемого лекарственного средства, определены его структура, способ доставки, эффективность в отношении основных симптомов заболевания, путь введения, уровень ЛД50, безопасность; изучены физико-химические характеристики полимерной композиции ДОФА–ПК и определены показатели качества. Готовые назальные капли представляют собой суспензию L-ДОФА-ПК (полимерные частицы с 3,4-дигидрокси-L-фенилаланином в полилактидгликолиде 50/50 1:9) в растворе твина-80 в масле оливковом.

3. Разработана технология получения назальных капель ЛС Дофаминин, включающая в себя образование суспензии L-ДОФА с полимером PLGA 50/50 в дисперсионной среде хлороформа, с последующим эмульгированием в растворе 2 % ПВС, насыщенного L-ДОФА, с дальнейшим упариванием хлороформа, добавлением раствора маннитола и проведением процесса лиофилизации, получение суспензии ЛФ в растворе твина-80 и масле оливковом. Разработаны технологическая и аппаратная схемы получения ЛС Дофаминин, которые наглядно отображают последовательность выполнения производственных работ с разделением их по стадиям и операциям технологического процесса, указанием основных материальных потоков.

4. В соответствии с установленными химико-фармацевтическими свойствами АФС ДОФА-ПК была разработана и валидирована методика подлинности и количественного определения с использованием метода ВЭЖХ с диодноматричным детектированием. Для оценки пролонгированного высвобождения АФС из модельных составов была разработана методика высвобождения в условиях *in vitro*.

5. Оценка стабильности образцов АФС ДОФА-ПК и ЛС Дофаминин была проведена в температурном режиме хранения как при  $5 \pm 3$  °С, так и при  $25 \pm 5$  °С при относительной влажности  $60 \pm 5$  %. В условиях пониженного температурного режима хранения все образцы ЛС были более стабильны, по сравнению с результатами аналогичных исследований при температуре  $25 \pm 5$  °С. В связи с чем, оптимальной температурой хранения ЛС Дофаминин была рекомендована температура от 2 до 8 °С в течение 3 лет в сухом защищённом от света месте.

6. Разработан проект опытно-промышленного регламента, которым завершена отработка и масштабирование новой технологии производства ЛС Дофаминин. Разработан проект нормативного документа по качеству на ЛС Дофаминин в соответствии с установленными требованиями для регистрации лекарственных средств в ЕАЭС.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты, представленные в данной работе, являются основой для дальнейшего масштабирования, оптимизации и изучения свойств проектируемого ЛС с целью его потенциальной регистрации. Данные, полученные в ходе диссертационного исследования, могут быть использованы при формировании нормативного документа по качеству на ЛС.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективой дальнейшей разработки темы является проведение клинических исследований разработанного ЛС, масштабирование производства и государственной регистрация на территории ЕАЭС.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Исследование стабильности лекарственного средства на основе L-ДОФА / **А. Н. Павлов**, Г. Э. Бркич, Н. В. Пятигорская, О. А. Зырянов // **Медико-фармацевтический журнал Пульс**. – 2023. – Т. 25, № 10. – С. 47-53.
2. Определение показателей качества назальных капель на основе леводопы для лечения болезни Паркинсона / **А.Н. Павлов**, Г.Э Бркич., Н.В. Пятигорская, О.А. Зырянов // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии**. – 2023. – Т. 11. – С. 9 - 14.
3. A Scientific Methodology for Expansion of Anti-Parkinson Drug Product Range / N. V. Pyatigorskaya, G. E. Brkich, **A. N. Pavlov** [et al.] // **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**. – 2017. – Vol. 9, № 9. – P. 1561-1563.
4. The Research of Physicochemical Properties and Determination of Nano-L-DOPA Quality Attributes Based on PLGA Nanoparticles for the Treatment of Parkinson's Disease / **A. N. Pavlov**, N. V. Pyatigorskaya, G. E. Brkich [et al.] // **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**. – 2018. – Vol. 10, № 6. – P. 1457-1460.
5. Study of adhesive properties of new dosage forms for Nano-L-DOPA nasal delivery system based on PLGA nanoparticles / **A. N. Pavlov**, N. V. Pyatigorskaya, G. E. Brkich [et al.] // **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**. – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. 668-671.
6. HPLC-MS/MS method application for the determination of pharmacokinetic parameters of intranasal delivered L-DOPA in rats / A. A. Nedorubov, **A. N. Pavlov**, N. V. Pyatigorskaya [et al.] // **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**. – 2018. – Vol. 10, № 10. – P. 2489-2492.
7. Pharmacokinetics of nanosomal form of levodopa in intranasal administration / A. A. Nedorubov, **A. N. Pavlov**, N. V. Pyatigorskaya [et al.] // **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**. – 2019. – Vol. 7, № 21. – P. 3509-3513. [Scopus]
8. Патент № 2697411 С2 Российская Федерация, МПК А61К 9/10, А61К 31/216, А61К 47/10. Композиция для лечения болезни Паркинсона: № 2017136047: заявл. 11.10.2017: опубл. 14.08.2019 / Н. В. Пятигорская, Г. Э. Бркич, **А. Н. Павлов** [и др.]
9. **Павлов, А. Н.** Оценка поведенческого теста при исследовании противопаркинсонического действия наносомальной леводопы в эксперименте in vivo / **А. Н. Павлов** // Молодежь и медицинская наука в XXI веке: Сборник материалов XIX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, Киров, 05–06

апреля 2018 года / Под ред. Л.М. Железнова, М.П. Разина, Е.С. Прокопьева. – Киров: Кировский государственный медицинский университет, 2018. – С. 162-164.

10. **Павлов, А. Н.** Количественное определение леводопы в инновационной Системе назальной доставки Nano-L-Dopa / **А. Н. Павлов** // Медицинские этюды: Сборник тезисов Научной Сессии молодых учёных и студентов, Нижний Новгород, 21–22 марта 2018 года. – Нижний Новгород: Приволжский исследовательский медицинский университет, 2018. – С. 261-262.

11. **Павлов, А. Н.** Экспериментальное исследование наносомальной леводопы в лекарственной форме назальные капли / **А. Н. Павлов** // Фундаментальные и прикладные разработки естественных и гуманитарных наук: современные концепции, последние тенденции развития: Материалы XV Всероссийской научно-практической конференции. В 4-х частях, Ростов-на-Дону, 24 сентября 2018 года. Том Часть 3. – Ростов-на-Дону: Южный университет (ИУБиП), 2018. – С. 28-33.

12. **Pavlov, A.N.** Project planning for a study of pharmaceutical development of an intranasal dosage form / **A.N. Pavlov** // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration// Scientific publishing house Infinity. – Beijing, 2023. – P. 92 - 97.

13. **Павлов, А. Н.** Системный подход для выбора лекарственной формы, разрабатываемого препарата для лечения болезни Паркинсона / **А. Н. Павлов, Г. Э. Бркич** // Фундаментальная наука и технологии - перспективные разработки: Материалы XXXII международной научно-практической конференции, Bengaluru, India, 21–22 августа 2023. – С. 142 - 144.

14. **Павлов, А.Н.** Исследование высвобождения *in vitro* как ключевой элемент разработки интраназального лекарственного средства / **А. Н. Павлов** // II Международная научно-практическая конференция (г. Томск, 04 - 06 октября 2023 г.): сборник материалов; под ред. М.В. Белоусова. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2023.– С. 34 - 35.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФС	–	Активная фармацевтическая субстанция
БП	–	Болезнь Паркинсона
ВВ	–	Вспомогательные вещества
ВЭЖХ	–	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ГПМЦ	–	Гидроксипропилметилцеллюлоза
ГФ РФ	–	Государственная фармакопея Российской Федерации
ДСС	–	ДОФА-содержащие средства
ЛП	–	Лекарственный препарат
ЛС	–	Лекарственное средство
ЛФ	–	Лекарственная форма
НГД	–	Натрия гидрофосфат дигидрат
НД	–	Нормативный документ по качеству
НДД	–	Натрия дигидрофосфат дигидрат
ОПР	–	Опытно-промышленный регламент
ФЕАЭС	–	Фармакопея ЕАЭС
L-ДОФА	–	Леводопа
PLGA	–	Биодеградируемый сополимер молочной и гликолевой кислот