

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МИКРОПОРОШКОВ МОЛНУПИРАВИРА, ПОЛУЧЕННЫХ РАСПЫЛИТЕЛЬНОЙ СУШКОЙ

© В. А. Чмыхова¹✉, А. И. Карченкова²,
А. А. Уварова², М. Г. Гордиенко²

¹ Кафедра экспертизы в допинг- и наркоконтроле, *chmykhova.v.a@muctr.ru*;
² кафедра химического и фармацевтического инжиниринга,
ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет
имени Д. И. Менделеева», Москва, Российская Федерация

Ключевые слова: активная фармацевтическая субстанция; ингаляционная форма; коронавирус; противовирусный препарат; распылительная сушка.

Аннотация: Проведено исследование растворимости активной фармацевтической субстанции молнупиравира в бинарных смесях растворителей (диметилсульфоксид (ДМСО)/вода и метанол/вода) при различных соотношениях. Установлено, что максимальная растворимость молнупиравира достигается при соотношениях 40:60, 50:50 и 60:40 (ДМСО/вода) и 60:40 (метанол/вода), составляя 0,12 г/мл. В связи с более низкой температурой кипения метанола, что предпочтительнее при сушке состава распылением, выбрана смесь метанол/вода (60:40). Получены четыре образца микропорошков методом распылительной сушки, содержащих молнупиравир, гидроксипропилметилцеллюлозу и разные типы полочсамеров (полочсамер 188 и полочсамер 407). Согласно распределению частиц по размерам, для всех образцов доля фракции 1...5 мкм составляет около 40 % всех частиц. Результаты исследований растворимости порошков, их проницаемости и степени кристалличности не имеют расхождений между собой и, в совокупности с распределением частиц по размерам, позволяют выбрать состав-лидер текущего этапа разработки.

Введение

В декабре 2019 года в городе Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика) были зарегистрированы первые случаи острой респираторной вирусной инфекции неизвестной этиологии. Впоследствии возбудитель был идентифицирован как ранее неизвестный штамм коронавируса – SARS-CoV-2, вызывающий заболевание, получившее название COVID-19. Вирус стремительно распространился как на территории Китая, так и за его пределами, и в марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку заболевания пандемией. Согласно официальным заявлениям ВОЗ, общее число подтвержденных случаев смерти, напрямую связанных с клиническими проявлениями COVID-19, к концу 2024 года составило более 7 000 000 человек [1]. Однако важно также оценивать избыточную смертность, включающую как прямые потери населения от вируса, так и косвенные. Согласно расчетным оценкам, упоминаемым в исследовании [2], избыточная смертность примерно в три раза больше числа смертей, непосредственно наступивших от симптомов диагностированного COVID-19.

В 2021 году Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США) выдало экстренное разрешение на использование двух пероральных противовирусных препаратов – нирмарелвира и молнупиравира. Молнупиравир показал положительную динамику для пациентов с легкой и средней степенью тяжести течения болезни, имеющих как минимум один фактор риска (пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, диабет и т.д.), причем одинаково хорошо работал против различных вариантов SARS-CoV-2, включая дельта-, гамма- и мю-штаммы, что привело к его широкому распространению в терапевтической практике [3].

Молнупиравир – это пролекарство. По своей структуре он является N-гидроксигированным аналогом цитозина, соединенного через атом азота кольца с рибозой, ацилированной изомасляной кислотой (рис. 1), который метаболизируется до аналога рибонуклеозида N-гидроксцитидина (NHC), а он впоследствии фосфорилируется в клетках с образованием фармакологически активного рибонуклеозид-трифосфата (NHC-TP) [3].

Механизм действия молекулы, обеспечивающий ее фармакологические свойства, называется «катастрофа ошибок» и основан на подавлении репродукции вируса, способствуя распространению мутаций при репликации вирусной РНК с помощью РНК-направленной РНК-полимеразы [4].

После введения в организм молнупиравира при его попадании в клетку сложноэфирная связь подвергается гидролизу под действием карбоксилэстераз. Карбоксилэстеразы способны гидролизовать эфирную связь сложных эфиров карбоновых кислот, амидов, тиоэфиров, наибольшее содержание данных ферментов наблюдается в гепатоцитах. Согласно исследованиям [5 – 7], молнупиравир переходит в свою активную форму до попадания в общий кровоток, что означает, что он метаболизируется до попадания в печень. При пероральном приеме молнупиравир гидролизуется карбоксилэстеразами кишечника, в случае его применения в ингаляционной форме аналогичные процессы могут происходить и в клетках легких, поскольку в них также содержатся необходимые ферменты [8].

Коронавирус – это респираторное заболевание, основным очагом поражения которого являются легкие [9]. На данный момент молнупиравир выпускается только в форме перорального препарата, применяемого в клинической практике, в том числе и в России [10]. Рекомендуемая дозировка препарата составляет 1600 мг/сутки (800 мг раз в 12 часов) [11], что объясняется низкой биодоступностью активного метаболита при пероральном введении.

Ингаляционная лекарственная форма молнупиравира представляет интерес, так как данный способ введения может повысить биодоступность лекарственного препарата, снизив время достижения терапевтического действия и уменьшив системную токсичность за счет снижения дозировки и локального действия на наиболее пораженные вирусом органы и ткани. Основные преимущества ингаляционного пути введения: действие в зоне патологического процесса; отсутствие эффекта первого прохождения через печень (следовательно, возможно достижение

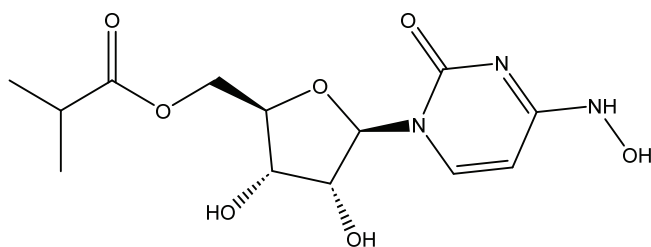


Рис. 1. Структурная формула молнупиравира

большого фармакологического эффекта при меньшей концентрации активной фармацевтической субстанции (АФС) в исходном препарате); более высокая приверженность пациентов к терапии (относительно инвазивных путей введения). Основные недостатки: сложность оценки фактической поступившей дозы лекарственного препарата из-за особенностей дыхания пациентов, влияние легочного клиренса [12].

В качестве метода получения твердой ингаляторной формы выбрана распылительная сушка, обладающая следующими достоинствами: легкость в масштабировании; воспроизводимость; экономичность; однородность получаемых составов; возможность получения порошков с размерами частиц 1...5 мкм, что соответствует размерам частиц ингаляционных препаратов; а также рядом недостатков: не подходит для термочувствительных составов; в зависимости от применяемой методики могут наблюдаться достаточно высокие потери при производстве [13]. В научной литературе опубликованы результаты исследований, которые показывают, что распылительная сушка составов, содержащих плохо растворимую в воде АФС в комбинации с полимерами, позволяет снизить степень кристалличности АФС и тем самым повысить ее растворимость [14].

Материалы и методы

Материалы

Для приготовления экспериментальных образцов использовали следующие вспомогательные вещества: гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) (Фармасинтез, Россия), полоксамеры 407 (P407) и 188 (P188) (BASF Pharma, Германия). В качестве активной фармацевтической субстанции использовали молнупиравир (Биохимик, Россия). При приготовлении растворов также были использованы диметилсульфоксид (ДМСО) (х.ч., 99,8 %) (Компонент-Реактив, Россия), метанол (ос. ч., 99 %) (Химмед, Россия).

Согласно патенту [15], P407 и P188 применяются в препаратах для ингаляций, диапазон концентраций: от 0,5 до 5 масс. %, наиболее приемлемой является концентрация 1 масс. %, поскольку, согласно экспериментальным данным, увеличение массовой доли полоксамеров выше 1 масс. % существенно не влияет на свойства получаемого состава, но при этом снижает его безопасность [15].

В данном исследовании ГПМЦ применяется в качестве стабилизатора и мукоадгезивного компонента, обеспечивающего пролонгацию времени пребывания препарата в легких и, как следствие, увеличение времени его проникновения в кровь. В исследованиях [16, 17] показан эффект стабилизации перенасыщенных растворов в присутствии ГПМЦ; мукоадгезивные свойства ГПМЦ подтверждены в работах [18, 19]. В исследовании [20] приведены составы порошков для ингаляций двух препаратов: ресвератрола и гинкголида Б, получаемых осаждением АФС в антирастворитель. В качестве стабилизатора в данные составы введена ГПМЦ в концентрациях 0,5 мг/мл и 1,8 мг/мл соответственно. В соответствии с данным исследованием концентрация ГПМЦ, равная 0,015 мг/г, принята, как безопасная для ингаляционного введения.

Методика определения предельной растворимости АФС в водно-спиртовых смесях

Согласно ФС.2.1.0511 [21], молнупиравир легко растворим в ДМСО и метаноле и лишь умеренно растворим в воде, поскольку ГПМЦ, наоборот, имеет более высокую растворимость в холодной воде [22], чем в органических растворителях, необходим подбор соотношения водной и органической фаз для растворения АФС с вспомогательными веществами. В стеклянный стакан вносили ДМСО, метанол и воду в соотношениях, представленных в табл. 1. Суммарный жидкостной

Таблица 1

Составы растворов для оценки растворимости АФС

Номер образца	Объемная доля, %		
	вода	ДМСО	метанол
1	60	40	–
2	50	50	
3	40	60	
4	60	–	40
5	50		50
6	40		60

объем составил 10 мл. Молнупиравир добавляли к смесям растворителей навесками, начиная с $(0,3 \pm 0,001)$ г до суммарной массы всех внесенных навесок, равной $(1,3 \pm 0,02)$ г, с шагом 0,1 г, перемешивая на магнитной мешалке со скоростью 500 об/мин. Наличие или отсутствие растворения фиксировали визуально.

Методика получения образцов методом распылительной сушки

В стеклянный стакан вносили смесь метанола и воды в соотношении 60:40 (объем. %). Последовательно, при постоянном перемешивании на магнитной мешалке вносили навески ГПМЦ, полоксамера (P407 или P188), молнупиравира. Итоговый раствор подавали в систему распылительной сушилки Mini Spray Dryer В-290 (Buchi, Швейцария) с установленными параметрами сушки: температурой на входе в камеру 110 °С; мощностью работы аспиратора 85 %; расходом сжатого воздуха, подаваемого на форсунку 50 мм возд. ст.; мощностью вращения вала перистальтического насоса 30 %. Высушенный образец собирали в пенициллиновые флаконы, плотно закрывали резиновой крышкой и обжимали алюминиевой (во избежание контаминации образца в ходе хранения). Параметры сушки значительно влияют на свойства получаемых образцов [23], поэтому контролировались и при необходимости корректировались оператором на протяжении всего процесса наработки.

Методика определения распределения частиц по размерам

Образец, полученный методом распылительной сушки, помещали на предметное стекло, диспергировали и рассматривали под объективами микроскопа MC-50 LED micros (Micros, Австрия) с разным разрешением, с фиксированием результатов с помощью фотографии. Проводили статистическую обработку размеров частиц, запечатленных на микрофотографиях.

Методика определения растворимости образцов

Навески образцов массой 0,025 г вносили в стакан из прозрачного стекла объемом 250 мл, к которым приливали дистиллированную воду в количестве 200 мл. Стакан с навеской и водой помещали на магнитную мешалку, где состав перемешивался на скорости 200 об/мин с отбором проб в следующих временных точках: 15, 30, 45, 60, 360 мин. Определение концентрации активной фармацевтической субстанции в растворах проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на ВЭЖХ-системе Agilent 1220 (Agilent Technologies, Германия) с помощью ранее разработанной методики [24]. Концен-

трацию молнупиравира определяли из уравнения, полученного на основе калибровочной кривой:

$$c_i = \frac{a_i - 361,29}{27643}, \quad (1)$$

где a_i – площадь пика i -го раствора.

Исходя из определенной концентрации, рассчитывали массовую долю от заложенной первоначально массы в определенной временной точке

$$\omega = \frac{c_i \cdot 10n}{m} 100 \%, \quad (2)$$

где n – разбавление; m – масса навески.

Методика определения проницаемости образцов

Исследования проводили на трансдермальном тестере ДНС-6Т (Logan Instruments Corp., США). Навеску образца массой 0,025 г вносили на полупроницаемую целлюлозную мембрану, расположенную сверху ячейки объемом 12 мл и находящуюся в контакте с водой, подогретой до 37 °С. Отбор проб проводили из нижней части ячеек в точках 15, 30, 45, 60, 360 и 720 мин; анализ – методом ВЭЖХ аналогично анализу методики определения растворимости образцов. Расчет концентрации АФС и массовой доли проводили по формулам 1 и 2 соответственно.

Методика определения степени кристалличности образцов

Навеску образца массой 0,015 г помещали в вибрирующий держатель рентгеноструктурного анализатора ВТХ III (Olympus, Япония). Дифрактограммы, данные о площадях пиков получали с помощью программного обеспечения SwiftMin (Olympus, Япония). Степень кристалличности образца X_c , %, определяли, исходя из отношения суммы площадей кристаллических пиков A_c к площади всей дифрактограммы A :

$$X_c = \frac{A_c}{A} 100 \%. \quad (3)$$

Результаты и обсуждение

При подборе соотношений «вода : органическая фаза (и вид органической фазы)» получены следующие результаты: растворимость в системах 1, 2, 3, 6 – 0,12 г/мл; в системе 5 – 0,10 г/мл; в системе 4 – 0,09 г/мл (расшифровка номеров смесей растворителей по компонентному составу указана в табл. 1).

С точки зрения токсичности и контроля остаточного содержания органических растворителей в лекарственных препаратах смеси с метанолом являются менее предпочтительными, чем с ДМСО, поскольку метанол относится к негенотоксичным растворителям (второй класс), когда ДМСО – к растворителям низкой токсичности (третий класс) [25]. Однако в применяемых условиях технологического процесса важную роль играет летучесть растворителя, поэтому предпочтение отдается смеси «метанол : вода» (60:40), поскольку метанол, в отличие от ДМСО, имеет низкую температуру кипения и при текущих параметрах распылительной сушки может полностью быть удален из раствора.

После выбора комбинации растворителей наработаны образцы, содержащие в своем составе АФС и вспомогательные вещества (ГПМЦ, полоксамеры разных

типов), согласно методике получения образцов методом распылительной сушки (табл. 2). Дополнительно рассчитан выход, %, для каждого из составов по формуле

$$\text{Выход} = \frac{m_n}{m_0} 100 \%, \tag{4}$$

где m_n – масса порошка, полученного распылительной сушкой, г; m_0 – теоретическая масса образца, рассчитанная по массам навесок АФС и вспомогательных веществ, вносимых в объем исходного раствора, г. Выход продукта составил от 59,2 % (образец 1) до 75,2 % (образец 4).

Анализ гранулометрического состава полученных порошков статистическим методом с применением оптической микроскопии показал, что доля фракции, отвечающей размерам частиц ингаляционных порошков, составляет около 40 %, причем наибольшее содержание частиц размером 1...5 мкм наблюдается для образцов № 1 и № 3. Однако для образца № 3, в отличие от других составов, также характерно минимальное содержание частиц с размерами более 10 мкм. Для наглядного представления о распределении размеров частиц посчитаны проценти́ли (табл. 3), построены дифференциальные $\Delta Q/\Delta d$ и интегральные Q_n кривые распределения частиц по размерам (рис. 2).

При анализе растворимости образцов в воде и сравнении их между собой отмечено, что наибольшую растворимость за определенный период демонстрирует образец № 3 (за исключением чистой АФС) (табл. 4).

Полученные результаты также коррелируют с дифрактограммами образцов (рис. 3) и степени их кристалличности (образец 1 – 52,79 %, образец 2 – 64,38 %, образец 3 – 4,09 %, образец 4 – 61,03 %, АФС – 78,24 %). Образец № 3 характеризуется широким гало и отсутствием ярко выраженных пиков, что свидетельствует об аморфности структуры порошка, аналогичные выводы можно сделать и по вычисленной степени кристалличности. Аморфные структуры обладают более высокой растворимостью (относительно кристаллических) из-за обладания большей свободной энергией.

Таблица 2

Массы навесок АФС и вспомогательных веществ составов образцов с АФС

Номер образца	Масса, г		
	ГПМЦ	полоксамер	молнупиравир
1	0,0155	0,0106 (P407)	1,0003
2	0,0152	0,0548 (P407)	1,0006
3	0,0153	0,0109 (P188)	1,0005
4	0,0158	0,0541 (P188)	1,0006

Таблица 3

Проценти́ли размеров частиц наработанных составов

Характеристика	Диаметр образца, мкм			
	1	2	3	4
D10	2,32	2,32	2,32	2,38
D50	5,92	5,93	5,66	6,03
D90	15,67	15,44	12,00	15,12

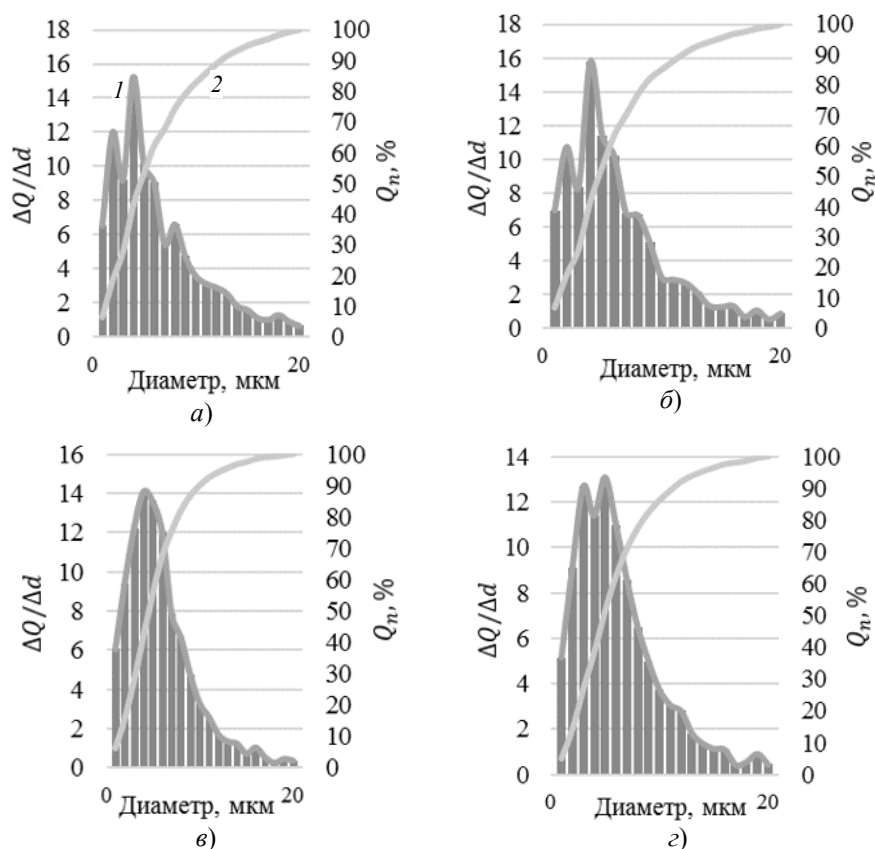


Рис. 2. Дифференциальные (1) и интегральные (2) кривые для образцов:
а – 1; б – 2; в – 3; г – 4

Таблица 4

Результаты растворимости образцов составов, %

Время, мин	Доля от первоначальной массы для образцов				
	1	2	3	4	АФС
15	8,39	11,47	20,03	11,85	82,60
30	9,11	21,56	51,69	42,47	80,56
45	10,21	22,31	72,77	38,72	86,24
60	42,91	18,38	77,56	39,66	88,84
360	49,24	43,57	85,17	40,37	88,84

Результаты исследования проницаемости порошков, полученных распылительной сушкой (табл. 5), схожи с результатами теста растворимости для этих же составов: наибольшей проницаемостью характеризуются образцы № 1 и 3, показавшие проницаемость более 70 % молнупиравира в конечной точке (720 мин). При этом, в первые 60 минут наибольшей проницаемостью обладает образец № 1. Для всех составов характерен линейный рост проницаемости (увеличение доли от заложенной массы АФС, прошедшей через мембрану, %, от времени эксперимента, мин). Данные результаты позволяют предположить, что для ингаляторной формы скорость поступления препарата в кровоток будет не ниже таблетированной.

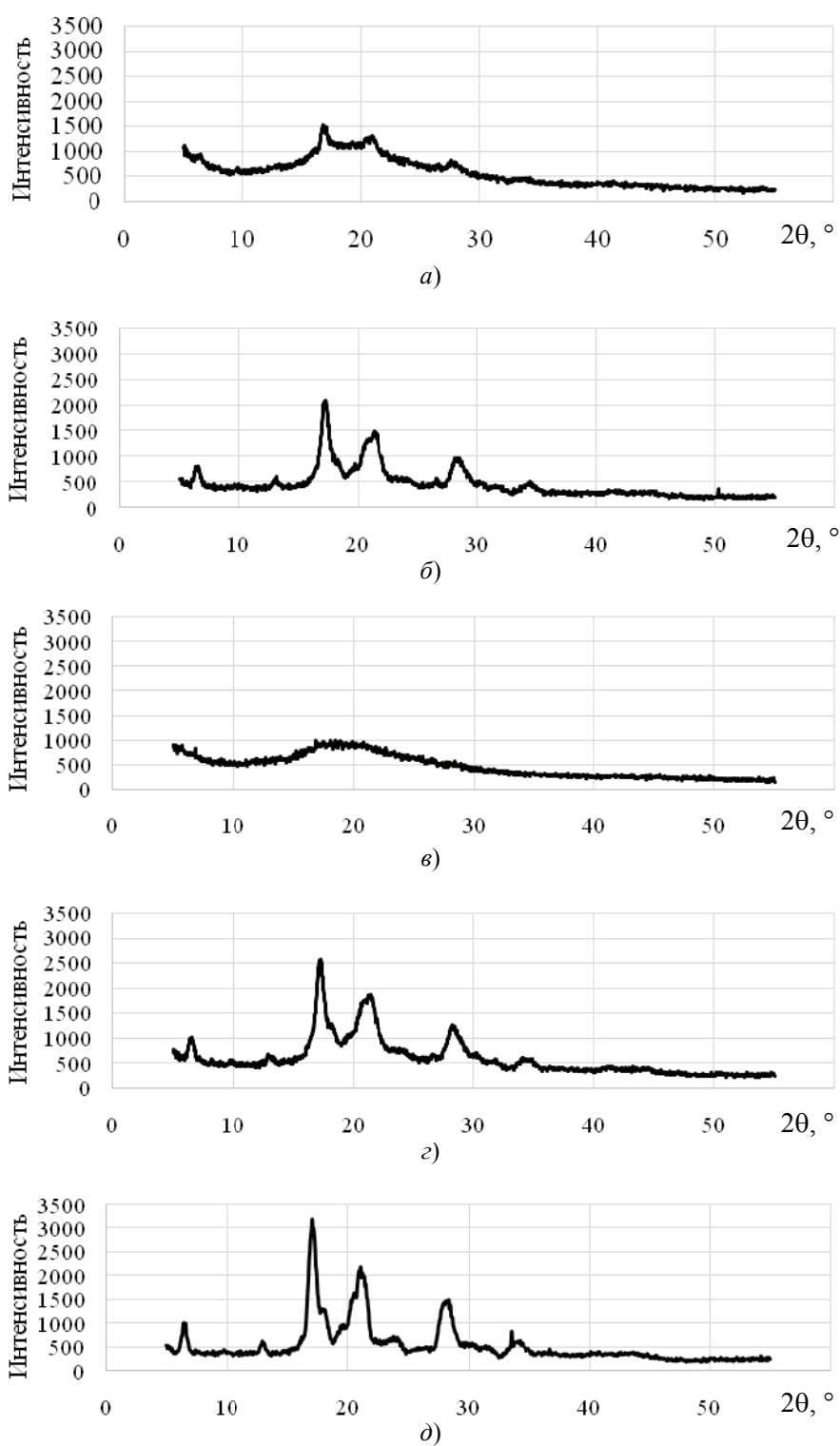


Рис. 3. Дифрактограммы образцов и молнупиравира:
а – 1; б – 2; в – 3; г – 4; д – АФС

Таблица 5

Результаты проницаемости образцов, %

Время, мин	Доля от первоначальной массы для образцов				
	1	2	3	4	АФС
15	4,15	6,28	5,68	4,40	2,67
30	9,23	12,08	9,99	9,94	5,10
45	29,50	12,73	9,28	12,54	11,44
60	32,26	13,19	15,05	20,57	15,62
360	31,68	54,31	32,90	37,56	24,94
720	71,78	65,07	72,99	56,47	40,53

По совокупности полученных результатов среди рассматриваемых образцов лидером является образец № 3, обладающий одной из наибольших растворимостей и проницаемостей, а также характеризующийся минимальным содержанием фракции более 10 мкм и аморфной структурой. Однако состав-лидер все еще требует корректировки в области размера частиц (необходимо снижение размера таким образом, чтобы частицы 1...5 мкм стали основной фракцией).

Заключение

В рамках разработки ингаляторной формы молнупиравира проведен ряд исследований, в ходе которых по информации из литературных данных подобраны концентрации вспомогательных веществ и бинарная смесь растворителей, разработаны образцы, содержащие активную фармацевтическую субстанцию. Анализ данных образцов по параметрам (распределению частиц по размерам, растворимости, проницаемости, степени кристалличности) позволил определить состав-лидер – образец № 3, состоящий из молнупиравира, ГПМЦ, Р188, в соотношении 97,5:0,014:0,01. Однако необходимо продолжить разработку состава для достижения показателей, установленных нормативной документацией к данной лекарственной форме, в частности, уменьшения размера частиц до размеров 1...5 мкм.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (в рамках научной тематики FSSM-2025-0003).

Список литературы

1. COVID-19 epidemiological update, 24 December 2024 // World Health Organization. – Geneva : WHO, 2024. – URL : <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---24-december-2024> (дата обращения: 23.02.2026).
2. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic / W. Msemburi, A. Karlinsky, V. Knutson [et al.] // Nature. – 2023. – Vol. 613. – P. 130–137. doi:10.1038/s41586-022-05522-2
3. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients / A. Jayk Bernal, M. M. Gomes da Silva, D. B. Musungaie [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 386, No. 6. – P. 509–520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044
4. Molnupiravir: Mechanism of action, clinical, and translational science / B. M. Maas, J. Strizki, R. R. Miller [et al.] // Clinical and Translational Science. – 2024. – Vol. 17, No. 2. – Art. e13732. doi: 10.1111/cts.13732

5. Module 2.7.1. Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods // Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Molnupiravir: Clinical summary. – URL : https://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400046/340278000_22600AMX00561_K100_1.pdf (дата обращения: 23.02.2026).
6. Al-Taie, A. A. Considerations into pharmacogenomics of COVID-19 pharmacotherapy: Hope, hype and reality / A. A. Al-Taie, A. Ş. Büyük, S. Sardas // *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. – 2022. – Vol. 77. – Art. 102172. doi:10.1016/j.pupt.2022.102172
7. Yan, D. Viral target and metabolism-based rationale for combined use of recently authorized small molecule COVID-19 medicines: Molnupiravir, nirmatrelvir, and remdesivir / D. Yan, B. Yan // *Fundamental & Clinical Pharmacology*. – 2023. – Vol. 37, No. 4. – P. 726–738. doi:10.1111/fcp.12889
8. Presence and inter-individual variability of carboxylesterases (CES1 and CES2) in human lung / M. Gabriele, P. Puccini, M. Lucchi [et al.] // *Biochemical Pharmacology*. – 2018. – Vol. 150, No. 1. – P. 64–71. doi:10.1016/j.bcp.2018.01.028
9. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты / В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, Т. Я. Чернобровкина [и др.] // *Архивъ внутренней медицины*. – 2020. – Т. 10, № 2(52). – С. 87–93. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93
10. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 18 (26.10.2023) (утв. Минздравом РФ). – URL : https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf (дата обращения: 24.05.2026)
11. Syed, Y. Y. Molnupiravir: First Approval / Y. Y. Syed // *Drugs*. – 2022. – Vol. 82, No. 4. – P. 455–460. doi:10.1007/s40265-022-01684-5
12. Pulmonary inhaled drug delivery systems: From bench to bedside / X. He, J. Zou, W. Zhang [et al.] // *Journal of Controlled Release*. – 2025. – Vol. 388(Pt. 1). – Art. 114296. doi:10.1016/j.jconrel.2025.114296
13. Chaurasiya, B. Dry powder for pulmonary delivery: A comprehensive review / B. Chaurasiya, Y. Y. Zhao // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13, No. 1. – Art. 31. doi:10.3390/pharmaceutics13010031
14. Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies / S. V. Bhujbal, B. Mitra, U. Jain [et al.] // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2021. – Vol. 11, No. 8. – P. 2505–2536. doi:10.1016/j.apsb.2021.05.014
15. Banov, D. Poloxamer based inhalation composition / D. Banov. – WO 2014205159 A1. – Publ. 24.12.2014.
16. Gao, P. Characterization of supersaturatable formulations for improved absorption of poorly soluble drugs / P. Gao, Y. Shi // *AAPS Journal*. – 2012. – Vol. 14, No. 4. – P. 703–713. doi:10.1208/s12248-012-9389-7
17. Supersaturation and Precipitation Applied in Drug Delivery Systems: Development Strategies and Evaluation Approaches / Y. Gan, J. P. A. Baak, T. Chen [et al.] // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28, No. 5. – Art. 2212. doi: 10.3390/molecules28052212
18. Zhang, Q. Role of Physicochemical Properties of Grades of Hydroxypropyl Methylcellulose on in Vitro Mucoadhesion / Q. Zhang, X. Li, B. R. Jasti // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 609, No. 2. – Art. 121218. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121218
19. Prasher, P. Mucoadhesive Nanoformulations and Their Potential for Combating COVID-19 / P. Prasher, M. Sharma // *Nanomedicine*. – 2021. – Vol. 16, No. 28. – P. 2497–2501. doi:10.2217/nmm-2021-0287

20. Nanocrystals based pulmonary inhalation delivery system: Advance and challenge / P. Yue, W. Zhou, G. Huang [et al.] // *Drug Delivery*. – 2022. – Vol. 29, No. 1. – P. 637–651. doi:10.1080/10717544.2022.2039809

21. Фармакопейная статья ФС.2.1.0511-2021. Молнупиравир // Государственная фармакопея Российской Федерации. – 14-е изд. – Москва : Минздрав России, 2021. – URL : https://e-ecolog.ru/docs/hx8tLeiG-20SgD_YVjtRH?utm_referrer=https%3A%2F%2Fya.ru%2F (дата обращения: 25.05.2026).

22. Rowe, R. C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – 6th ed. – London ; Chicago ; Washington, DC : Pharmaceutical Press; American Pharmacists Association, 2009. – 888 p.

23. Исследование влияния полимерной матрицы и технологических параметров распылительной сушки на свойства порошковой ингаляционной композиции / Л. А. Щербакова, Е. А. Петрикова, М. Г. Гордиенко [и др.] // *Вестник Тамбовского государственного технического университета*. – 2024. – Т. 30, № 4. – С. 687–696. doi:10.17277/vestnik.2024.04.pp.687-696

24. Sravanti, G. New analytical method development and validation for estimation of molnupiravir in bulk and tablet dosage form by RP-HPLC method / G. Sravanti, K. Gandla, L. Repudi // *Cellular, Molecular and Biomedical Reports*. – 2023. – Vol. 3, No. 3. – P. 130–136. doi:10.55705/cmbr.2023.375093.1087

25. Общая фармакопейная статья ОФС.1.1.0008. Остаточные органические растворители // Государственная фармакопея Российской Федерации. – 15-е изд. – Москва : Минздрав России, 2023. – URL : <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/ostatochnye-organicheskie-rastvoriteli/> (дата обращения: 25.05.2026).

Physicochemical Properties of Molnupiravir Micropowders Produced by Spray Drying

© V. A. Chmykhova¹✉, A. I. Karchenkova², A. A. Uvarova², M. G. Gordienko²

¹ *Department of Doping and Drug Control Expertise, chmykhova.v.a@muctr.ru;*

² *Department of Chemical and Pharmaceutical Engineering,
D. I. Mendeleyev University of Chemical Technology of Russia,
Moscow, Russian Federation*

Keywords: active pharmaceutical ingredient; inhalation formulation; coronavirus; antiviral drug; spray drying.

Abstract: The solubility of the active pharmaceutical ingredient molnupiravir in binary solvent mixtures (dimethyl sulfoxide (DMSO)/water and methanol/water) at different ratios was studied. It was found that the maximum solubility of molnupiravir was achieved at ratios of 40:60, 50:50 and 60:40 (DMSO/water) and 60:40 (methanol/water), amounting to 0.12 g/ml. Due to the lower boiling point of methanol, which is preferable for spray drying of the composition, a methanol/water mixture (60:40) was chosen. Four samples of micropowders containing molnupiravir, hydroxypropyl methylcellulose and different types of poloxamers (poloxamer 188 and poloxamer 407) were obtained by spray drying. According to the particle size distribution, the 1–5 µm fraction accounts for approximately 40% of all particles for all samples. The results of powder solubility, permeability, and crystallinity studies are consistent and, combined with the particle size distribution, allow us to select the leading formulation for the current stage of development.

References

1. COVID-19 epidemiological update, 24 December 2024 / World Health Organization, Geneva: WHO, 2024, available at: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---24-december-2024> (accessed 23 February 2026).
2. Msemburi W., Karlinsky A., Knutson V. [et al.] The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic, *Nature*, 2023, vol. 613, pp. 130-137, doi:10.1038/s41586-022-05522-2
3. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M.M., Musungaie D.B. [et al.], Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients, *New England Journal of Medicine*, 2022, vol. 386, no. 6, pp. 509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044
4. Maas B.M., Strizki J., Miller R.R. [et al.], Molnupiravir: Mechanism of action, clinical, and translational science, *Clinical and Translational Science*, 2024, vol. 17, no. 2, art. e13732, doi:10.1111/cts.13732
5. Module 2.7.1. Summary of Biopharmaceutical Studies and Associated Analytical Methods, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Molnupiravir: Clinical summary, available at: https://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400046/340278000_22600AMX00561_K100_1.pdf (accessed 23 February 2026).
6. Al-Taie A.A., Büyük A.Ş., Sardas S. Considerations into pharmacogenomics of COVID-19 pharmacotherapy: Hope, hype and reality, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2022, vol. 77, art. 102172, doi:10.1016/j.pupt.2022.102172
7. Yan D., Yan B. Viral target and metabolism-based rationale for combined use of recently authorized small molecule COVID-19 medicines: Molnupiravir, nirmatrelvir, and remdesivir, *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2023, vol. 37, no. 4, pp. 726-738. doi:10.1111/fcp.12889
8. Gabriele M., Puccini P., Lucchi M. [et al.] Presence and inter-individual variability of carboxylesterases (CES1 and CES2) in human lung, *Biochemical Pharmacology*, 2018, vol. 150, no. 1, pp. 64-71. doi:10.1016/j.bcp.2018.01.028
9. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya. [et al.] [Novel coronavirus infection (COVID-19): Clinical and epidemiological aspects], *Arkhiv" vnutrenney meditsiny* [Archive of Internal Medicine], 2020, vol. 10, no. 2(52), pp. 87-93. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93 (In Russ., abstract in Eng.)
10. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf (accessed 24 May 2026)
11. Syed Y.Y. Molnupiravir: First Approval, *Drugs*, 2022, vol. 82, no. 4, pp. 455-460, doi:10.1007/s40265-022-01684-5
12. He X., Zou J., Zhang W. [et al.] Pulmonary inhaled drug delivery systems: From bench to bedside, *Journal of Controlled Release*, 2025, vol. 388(Pt. 1), art. 114296, doi:10.1016/j.jconrel.2025.114296
13. Chaurasiya B., Zhao Y.Y. Dry powder for pulmonary delivery: A comprehensive review, *Pharmaceutics*, 2021, vol. 13, no. 1, art. 31, doi: 10.3390/pharmaceutics13010031
14. Bhujbal S.V., Mitra B., Jain U. [et al.], Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies, *Acta Pharmaceutica Sinica B.*, 2021, vol. 11, no. 8, pp. 2505-2536, doi:10.1016/j.apsb.2021.05.014
15. Banov D. *Poloxamer based inhalation composition*, WO 2014205159 A1, Published Dec 24, 2014.
16. Gao P., Shi Y. Characterization of supersaturatable formulations for improved absorption of poorly soluble drugs, *AAPS Journal*, 2012, vol. 14, no. 4, pp. 703-713, doi:10.1208/s12248-012-9389-7

17. Gan Y., Baak J.P.A., Chen T. [et al.] Supersaturation and Precipitation Applied in Drug Delivery Systems: Development Strategies and Evaluation Approaches, *Molecules*, 2023, vol. 28, no. 5, art. 2212, doi: 10.3390/molecules28052212
18. Zhang Q., Li X., Jasti B.R. Role of physicochemical properties of some grades of hydroxypropyl methylcellulose on in vitro mucoadhesion, *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, vol. 609, no. 2, art. 121218, doi:10.1016/j.ijpharm.2021.121218
19. Prasher P., Sharma M. Mucoadhesive nanoformulations and their potential for combating COVID-19, *Nanomedicine*, 2021, vol. 16, no. 28, pp. 2497-2501, doi: 10.2217/nmm-2021-0287
20. Yue P., Zhou W., Huang G. [et al.] Nanocrystals based pulmonary inhalation delivery system: Advance and challenge, *Drug Delivery*, 2022, vol. 29, no. 1, pp. 637-651, doi:10.1080/10717544.2022.2039809
21. Available at: https://e-ecolog.ru/docs/hx8tLeiG-20SgD_YVjtRH?utm_referrer=https%3A%2F%2Fya.ru%2F (accessed 25 May 2026).
22. Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed., London; Chicago; Washington, DC: Pharmaceutical Press; American Pharmacists Association, 2009, 888 p.
23. Shcherbakova L.A., Petrikova E.A., Gordienko M.G. [et al.], [Investigation of the influence of polymer matrix and spray-drying technological parameters on properties of powder inhalation composition], *Transactions of the Tambov State Technical University*, 2024, vol. 30, no. 4, pp. 687-696, doi: 10.17277/vestnik.2024.04.pp.687-696 (In Russ., abstract in Eng.)
24. Sravanti, G., Gandla, K., Repudi, L. New analytical method development and validation for estimation of molnupiravir in bulk and tablet dosage form by RP-HPLC method, *Cellular, Molecular and Biomedical Reports*, 2023, vol. 3, no. 3, pp. 130-136, doi: 10.55705/cmbr.2023.375093.1087
25. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/ostatochnye-organicheskie-rastvoriteli/> (accessed 25 May 2026).
-

Physikalische und chemische Eigenschaften von Molnupiravir-Mikropulvern, gewonnen durch Sprühtrocknung

Zusammenfassung: Es ist die Löslichkeit des pharmazeutischen Wirkstoffs Molnupiravir in binären Lösungsmittelgemischen (Dimethylsulfoxid (DMSO)/Wasser und Methanol/Wasser) in verschiedenen Verhältnissen untersucht. Es ist festgestellt, dass die maximale Löslichkeit von Molnupiravir bei Verhältnissen von 40:60, 50:50 und 60:40 (DMSO/Wasser) sowie 60:40 (Methanol/Wasser) mit 0,12 g/ml erreicht. Aufgrund des niedrigeren Siedepunkts von Methanol, der für die Sprühtrocknung der Zusammensetzung vorteilhaft ist, ist ein Methanol/Wasser-Gemisch (60:40) gewählt. Es sind vier Proben von Mikropulvern, die Molnupiravir, Hydroxypropylmethylcellulose und verschiedene Poloxamere (Poloxamer 188 und Poloxamer 407) enthielten, mittels Sprühtrocknung erhalten. Die Partikelgrößenverteilung ergab, dass die Fraktion von 1–5 µm in allen Proben etwa 40 % aller Partikel ausmacht. Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Pulverlöslichkeit, Permeabilität und Kristallinität sind konsistent und ermöglichen es uns in Kombination mit der Partikelgrößenverteilung, die vielversprechendste Formulierung für die aktuelle Entwicklungsphase auszuwählen.

Propriétés physico-chimiques des micropoudres de molnupiravir obtenues par séchage par atomisation

Résumé: Est réalisée une étude de la solubilité de la substance pharmaceutique active de molnupiravir dans des mélanges binaires de solvants (diméthylsulfoxyde (DMSO)/eau et méthanol/eau) à différents relations. Est établi que la solubilité maximale du molnupiravir est obtenue à des rapports de 40:60, 50:50 et 60:40 (DMSO/eau) et 60:40 (méthanol/eau), soit 0,12 g/mL. En raison du point d'ébullition inférieur du méthanol, qui est préférable lors du séchage de la composition par pulvérisation, un mélange de méthanol/eau (60:40) est choisi. On a obtenu quatre échantillons de micropoudres par séchage par pulvérisation contenant du molnupiravir, de l'hydroxypropylméthylcellulo-zu et différents types de poloxamères (poloxamère 188 et poloxamère 407). Selon la distribution granulométrique, pour tous les échantillons, la fraction de 1–5 μm est d'environ 40 % de toutes les particules. Les résultats des études sur la solubilité des poudres, leur perméabilité et les degrés de cristallinité n'ont pas de divergence entre eux et, combinés à la distribution de la taille des particules, permettent de choisir la composition-leader de l'étape actuelle de développement.

Авторы: *Чмыхова Варвара Александровна* – магистрант кафедры экспертизы в допинг- и наркоконтроле; *Карченкова Алина Игоревна* – магистрант кафедры химического и фармацевтического инжиниринга; *Уварова Анастасия Анатольевна* – младший научный сотрудник кафедры химического и фармацевтического инжиниринга; *Гордиенко Мария Геннадьевна* – доктор технических наук, доцент, профессор кафедры химического и фармацевтического инжиниринга, ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева», Москва, Российская Федерация.