

УДК 615.014.24

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ НАЗАЛЬНОГО СПРЕЯ НАЛТРЕКСОНА ГИДРОХЛОРИДА

Ю. М. Домнина^{1,2}, С. А. Кедик^{1,2}, В. В. Суслов^{1,2*}, Е. А. Шняк^{1,2}

Резюме. Работа посвящена созданию назального спрея налтрексона гидрохлорида. Налтрексон в дозах 3–5 мг/сут воздействует на опиоидный рецептор фактора роста (OGFr) и толл-подобный рецептор 4, что делает его перспективным средством для применения в комплексной терапии аутоиммунных заболеваний и состояний, вызванных ослабленным иммунитетом. Для предотвращения вытекания препарата из полости носа в его состав был введен термочувствительный полуксамер Kolliphor® P 407. Изучена динамическая вязкость модельных образцов в диапазоне температур 7–37 °С. Исследована скорость диализа и степень высвобождения налтрексона. Подобран оптимальный состав для создания комфортного в применении препарата «Налтрексона гидрохлорид, спрей назальный», 25 мг/мл.

Ключевые слова: налтрексона гидрохлорид, низкие дозы налтрексона, назальный спрей, полимеры, вязкость.

RATIONALE FOR THE SELECTION OF AUXILIARY COMPONENTS FOR THE NALTREXONE HYDROCHLORIDE NASAL SPRAY

Y. M. Domnina^{1,2}, S. A. Kedik^{1,2}, V. V. Suslov^{1,2*}, E. A. Shnyak^{1,2}

Abstract. The work is devoted to the development of nasal spray containing naltrexone hydrochloride. Naltrexone in doses of 3–5 mg/day acts on the opioid growth factor receptor (OGFr) and toll-like receptor 4 that makes it promising for use in the complex therapy of autoimmune diseases and conditions caused by impaired immunity. To prevent leakage of the drug from the nasal cavity, the thermosensitive poloxamer (Kolliphor® P 407) was introduced into its composition. The dynamic viscosity was studied of model samples in the temperature range of 7–37 °C. The rate of dialysis and the degree of release was investigated of naltrexone. Selected the optimal composition to create a comfortable to use drug «Naltrexone hydrochloride, nasal spray», 25 mg/ml.

Keywords: naltrexone hydrochloride, low dose naltrexone, nasal spray, polymers, viscosity.

1 – «МИРЭА – Российский технологический университет», 119571, Россия, г. Москва, пр-т Вернадского, 86

2 – АО «Институт фармацевтических технологий», 121353, Россия, г. Москва, Сколковское ш., д. 21, офис 1

1 – «MIREA – Russian Technological University», 86, Vernadscogo av., Moscow, 119571, Russia

2 – Institute of pharmaceutical technologies, of. 1, 21, Skolkovskoe highway, Moscow, 121353, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: suslov@ipt.ru.com

ВВЕДЕНИЕ

Налтрексон – антагонист опиоидных рецепторов, был синтезирован в 1963 году и активно применяется в качестве перорального средства для лечения опиоидной и алкогольной зависимостей в дозировке 50–100 мг/сут. [1]. В дальнейшем было установлено, что налтрексон способен блокировать ζ -опиоидный рецептор или опиоидный рецептор фактора роста (OGFr) и толл-подобный рецептор 4 (TLR4) [2]. Эти свойства дают возможность использовать налтрексон в качестве средства для терапии хронического болевого синдрома, различных аутоиммунных и онкологических заболеваний (таблица 1) [2, 3]. В большинстве исследований для этих целей применялось пероральное введение налтрексона в дозировке 3–5 мг/сут, получившей название «низкая доза налтрексона» («Low-dose-naltrexone», LDN, НДН) [2–6]. В связи с малым временем полувыведения налтрексона (около 4 ч) и весьма значительным метаболизмом при первичном прохождении через печень некоторые исследова-

ватели предлагают использовать альтернативные пути для введения НДН: трансдермальный [7], назальный, сублингвальный [2, 3].

Таблица 1.

Заболевания, для терапии которых применяют низкие дозы налтрексона

№	Заболевание	Литература
1	Фибромиалгия	[2, 8, 9, 16]
2	Болезнь Крона	[2, 10, 11]
3	Рассеянный склероз	[2, 12]
4	ВИЧ инфекции	[2, 13]
5	Онкология поджелудочной железы, яичников, прямой кишки	[2, 6, 14, 15]

Перспективность использования назальной формы очевидна и подкрепляется успешным применением в клинической практике назального спрея налтрексона гидрохлорида [17], вещества близкого к налтрексону гидрохлориду по строению, и других препаратов (таблица 2) [18].

Таблица 2.

Назальные формы лекарственных препаратов

№	Торговое наименование	Действующее вещество	Производитель (Страна)
1	Narcan	Налоксон гидрохлорид	Adapt Pharma, Inc. (США)
2	(Stadol® NS)	Буторфанол	ESI Lederle Roxane Labs. (США)
3	Stimate NS	Ацетат десмопрессина	Rhone Poulenc Rorer (Франция)
4	Syneral® Nasal Solution	Нафарелин ацетат	Roche Laboratories (Швейцария)
5	Migranal	Дигидроэрготамин ДГЭ-45	Xcel Pharm (США)
6	Instany	Фентанил	Nycomed Pharma (Швейцария)
7	Suprefact	Бусерелин	Sanofi-Aventis (Франция)
8	DDAVP® Nasal Spray	Ацетат десмопрессина	Ferring Pharm. (Швеция)
9	Zomig Nasal Spray	Золмитриптан	Astra Zeneca (Великобритания)

Итраназальное введение лекарственных веществ, как правило, позволяет повысить их биодоступность, исключить воздействие на них желудочного сока, пищеварительных и печеночных ферментов, повысить удобство и легкость повседневного использования [19–22]. Наряду с активным компонентом в состав назальных форм входят регуляторы вязкости, изогидричности и осмоляльности. Использование в качестве регуляторов вязкости мукоадгезивных полимеров, таких как полиакриловая кислота, карбомер, хитозан, альгинат натрия, метилцеллюлаза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, повышает комфортность их применения, позволяет увеличивать время контакта лекарственного препарата со слизистой оболочкой полости носа и приводит к увеличению абсорбции лекарственного вещества. Большой интерес представляет применение для этих целей так называемых умных («smart») полимеров, например, полоксамеров, растворы которых способны загустевать или формировать гели при попадании в носовую полость («in situ») за счет повышения температуры [23–25].

С целью разработки комфортного в применении назального спрея налтрексона гидрохлорида, обеспечивающего его поступление в организм человека в дозе 3–5 мг/сут, были изучены физико-химические свойства составов, содержащих полоксамер Kolliphor 407.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали следующие вещества: налтрексона гидрохлорид (Aspenn Oss B.V., Нидерланды, серия L00037915, годен до 09.07.2020 г.), полоксамер Kolliphor 407 (Sigma-Aldrich, США, № 62035), лимонная кислота х.ч. (Химмед, Россия), натрия хлорид х.ч. (Хим-

мед, Россия), бензалкония хлорид (Unilab chemicals and pharmaceuticals Pvt. Ltd., India, USP), вода очищенная (ФС 2.2.0020.15).

Приготовление композиций 1–3 (таблица 3) осуществляли по общей методике. Для приготовления 100 мл препарата: навеску полоксамера Kolliphor® P 407 смешивали с очищенной водой объемом 50 мл, предварительно охлажденной до 5–10 °С и выдерживали при 5–10 °С в течение 12 ч. Затем навески налтрексона гидрохлорида, лимонной кислоты и гидроксида натрия растворяли в очищенной воде объемом 40 мл. Приготовленные растворы смешивали и доводили объем до 100 мл.

Таблица 3.

Состав и свойства модельных композиций

Компоненты	№ образца		
	1	2	3
Налтрексона гидрохлорид, г	2,5	2,5	2,5
Полоксамер Kolliphor® P 407, г	13,0	14,0	15,0
Лимонная кислота безводная, г	0,01	0,01	0,01
Натрия хлорид, г	0,2	0,2	0,2
Бензалкония хлорид, г	0,006	0,006	0,006
Вода очищенная (ФС 2.2.0020.15)	до 100 мл	до 100 мл	до 100 мл
pH	5,00	4,80	5,08

Измерение значений динамической вязкости проводили при изменении температуры 7–37 °С методом ротационной вискозиметрии с помощью вискозиметра Брукфильда DV2T (Brookfield engineering laboratories inc., США), снабженного термостатируемой измерительной ячейкой типа коаксиальных цилиндров с использованием адаптера для малых образцов и шпиндель SC4-16, который имел следующие геометрические параметры: диаметр – 6,99 мм, высота 20,7 мм. Исследуемый образец объемом 5 мл помещали в измерительную ячейку и термостатировали в течение 20 мин. Измерения проводились в диапазоне скоростей сдвига от 0,28 с⁻¹ до 58,0 с⁻¹, которые соответствовали крутящему моменту 10–90%.

Измерение pH проводили в соответствии с фармакопейной статьей (ОФС.1.2.1.0004.15) с использованием прибора pH-метра (Эксперт, Россия) с электродом стеклянным комбинированным ЭСК-10601 (Измерительная техника, Россия).

Оценку распределения капель спрея по размерам проводили методом лазерной дифракции с помощью анализатора частиц Malvern Spraytec (Malvern Panalytical, Великобритания). Распыление осуществляли с помощью флаконов из непрозрачного стекла объемом 5 мл с назальными распылителями с объемом дозы 100 мкл (Aptar pharma, Германия).

Определение степени высвобождения налтрексона гидрохлорида из композиций проводили методом диализа с использованием полупроницаемой мембраны (Servapor dialysis tubing, MWCO 12000 – 14000 RC, Германия) при температуре $35 \pm 0,1$ °С. Анализ проводили в пяти повторностях для каждой композиции и контрольного раствора.

В диализный мешок размером 50×29 мм помещали 1,6 мл анализируемого образца предварительно смешанного с 3,4 мл фосфатно-буферного раствора с рН 7,4 нагретого до 35 °С (ОФС.1.3.003.15). Затем, диализный мешок с образцом помещали в среду высвобождения объемом 100 мл установленную в водяной бане. Среда высвобождения имела показатель рН равный 5,5, соответствующий назальному секрету, и следующий состав: хлорид натрия – 7,45 г/л, хлорид калия – 1,29 г/л, хлорид кальция – 0,32 г/л. Через заданные интервалы времени 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120, 180 минут отбирали пробы объемом 5 мл. После отбора пробы объем среды высвобождения восполняли, добавляя 5 мл среды высвобождения, подогретой до $35 \pm 0,3$ °С. Содержание налтрексона гидрохлорида в диализате определяли методом спектрофотометрии на спектрофотометре (Agilent Technologies Cary 60 UV-Vis, Малайзия) при длине волны 281 нм.

Количество налтрексона, перешедшего в среду высвобождения рассчитывали по формуле:

$$x = \frac{C \cdot V}{W} \cdot 100\%$$

где С – концентрация налтрексона в среде высвобождения, найденная по градуировочному графику, мг/мл; V – объем среды высвобождения, мл; W – навеска налтрексона, взятого для испытания, мг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании данных о значении температуры гелеобразования для водных растворов полоксамера 407 [26] для приготовления композиций был выбран диапазон его концентраций 13–15%. С целью обеспечения стабильности композиций при хранении, в их состав была введена лимонная кислота для поддержания значений рН=4–5. При таких значениях рН водные

растворы налоксона гидрохлорида, вещества близкого по строению к налтрексону гидрохлориду, обладают стабильностью в течение 4 лет [27].

Все приготовленные составы при температуре 15–25 °С, соответствующей температуре хранения и распыления лекарственного препарата, представляли собой жидкости с динамической вязкостью от 10 мПа·с до 40 мПа·с, что позволяет их распылять с помощью назальных распылителей. При повышении температуры до 30–35 °С, характерной для носовой полости [28], вязкость образца №1 повышается до значений 20 мПа·с, а для образцов № 2 и 3 до 65 и 70 мПа·с, соответственно (рисунок 1). Такое увеличение вязкости будет предотвращать самопроизвольное вытекание препарата из носовой полости и обеспечивать длительный контакт препарата со слизистой оболочкой.

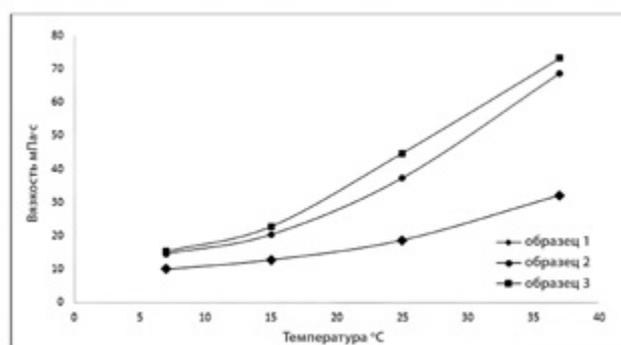


Рисунок 1. Зависимость динамической вязкости от температуры для образцов 1 – 3 при скорости сдвига 20 с^{-1} и крутящем моменте 65%

Для предотвращения попадания спрея в нижние дыхательные пути размер капель должен превышать 10 мкм и, как правило, состав спрея и характеристики средств распыления (насадок) подбирают таким образом, чтобы средний диаметр капель спрея находился в диапазоне от 10 мкм до 200 мкм [29]. Исследуемые нами композиции 1, 2, 3 при распылении через выбранные насадки формировали капли, соответствующие этому требованию, и имели распределение частиц по размерам от 50 до 180 мкм (рисунок 2, таблица 4) и средний объемный диаметр от $108,05 \pm 1,25$ мкм, $120,40 \pm 1,32$ мкм и $104,86 \pm 1,27$ мкм, соответственно.

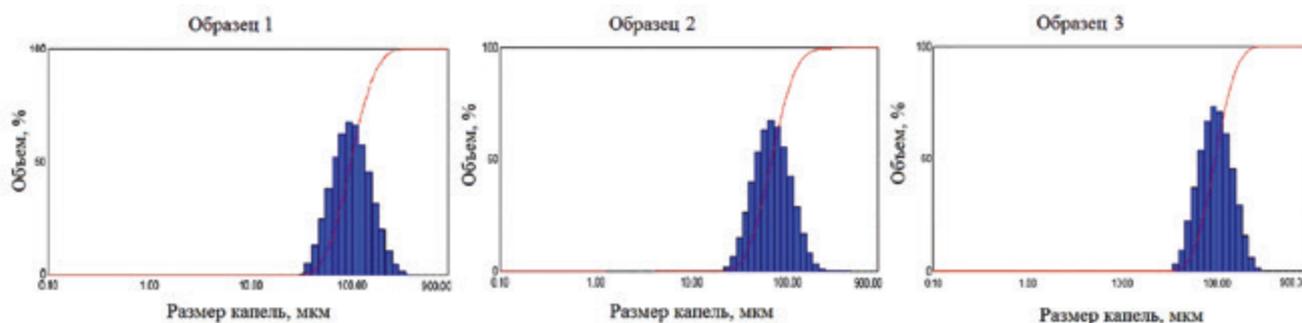


Рисунок 2. Распределение капель по размерам для образцов 1 –3

Таблица 4.

Характеристики капель образцов 1–3

№ образца	Наибольший диаметр частиц во фракции, мкм			Средний объемный диаметр, мкм
	DV (10)	DV (50)	DV (90)	
1	56,02±0,67	97,09±0,80	171,05±1,03	108,05±1,25
2	80,62±0,84	112,7±1,12	167,90±1,28	120,40±1,32
3	57,72±0,59	96,18±0,77	160,70±1,30	104,86±1,27

Изучение процесса высвобождения налтрексона гидрохлорида через диализную мембрану из исследуемых композиций и контрольного 2,5% раствора налтрексона гидрохлорида показало, что введение в состав полоксамера снижает скорость диализа и степень высвобождения (таблица 5, рисунок 3). Оптимальным составом, обеспечивающим достаточно высокую скорость высвобождения налтрексона гидрохлорида (68% за 3 часа), имеет образец № 2.

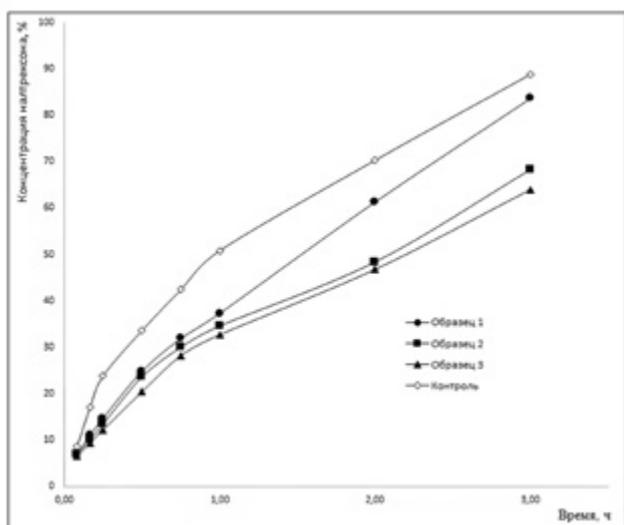


Рисунок 3. Кинетика высвобождения налтрексона гидрохлорида через полупроницаемую мембрану

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведения работы были изучены составы, содержащие налтрексона гидрохлорид, при нормальных условиях пригодные для назального применения в виде спрея и обладающие повышенной вязкостью при температурах характерных для полости носа. Подобран оптимальный состав

для создания комфортного в применении препарата «Налтрексона гидрохлорид, спрей назальный», 25 мг/мл. Данный состав пригоден для распыления через стандартные насадки, обладает повышенной вязкостью при 35–37 °С и обеспечивает достаточно высокую скорость высвобождения налтрексона гидрохлорида.

Авторы выражают благодарность младшему научному сотруднику предприятия ФГУП «ВНИИФТРИ» Беленькому Д. И. за оказанную помощь при проведении измерений на приборе Malvern Spraytec (Великобритания).

ЛИТЕРАТУРА

1. Resnick R. B. et al. Studies of EN-1639A (naltrexone): a new narcotic antagonist // American Journal of Psychiatry. 1974. V. 131. № 6. С. 646–650.
2. Patten D. K., Schultz B. G., Berlau D. J. The Safety and Efficacy of Low-Dose Naltrexone in the Management of Chronic Pain and Inflammation in Multiple Sclerosis, Fibromyalgia, Crohn's Disease, and Other Chronic Pain Disorders // Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2018. V. 38. № 3. С. 382–389.
3. Elsegood L. The LDN Book: How a Little-Known Generic Drug – Low Dose Naltrexone – Could Revolutionize Treatment for Autoimmune Diseases, Cancer, Autism, Depression, and More. – Chelsea Green Publishing, 2016.
4. Ringerike T., Pike E., Nevjar J., Klemp M. NIPH systematic reviews: executive summaries, The Use of Naltrexone in Low Doses Beyond the Approved Indication, Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH) Copyright (c)2015 by The Norwegian Institute of Public Health (NIPH). Oslo, Norway, 2015.
5. Brown N., Panksepp J. Low-dose naltrexone for disease prevention and quality of life, Med. Hypotheses. 2009. V. 72. P. 333–337.
6. Donahue R. N., McLaughlin P. J., Zagon I. S. Low-dose naltrexone suppresses ovarian cancer and exhibits enhanced inhibition in combination with cisplatin, Exp. Biol. Med. (Maywood, NJ). 2011. V. 236 P. 883–895.
7. Dodou K., Armstrong A., Kelly I., Wilkinson S., Carr K., Shattock P. et al. Ex vivo studies for the passive transdermal delivery of low-dose naltrexone from a cream; detection of naltrexone and its active metabolite, 6beta-naltrexol, using a novel LC Q-ToF MS assay, Pharm. Dev. Technol. 2015. V. 20. P. 694–701.
8. Данилов А. Б. Фибромиалгия: новые возможности терапии // РМЖ. 2010. Т. 18. № 16. С. 998–1003. [Danilov A. B. Fibromyalgia: novy'e vozmozhnosti terapii // RMZh. [Fibromyalgia: new treatment options // RMJ.] 2010. V. 18. № 16. P. 998–1003.]
9. Ramanathan S., Panksepp J., Johnson B. Is fibromyalgia an endocrine / endorphin deficit disorder? Is low dose naltrexone a new treatment option? // Psychosomatics. 2012. V. 53. № 6. С. 591–594.

Таблица 5.

Высвобождение налтрексона гидрохлорида через полупроницаемую мембрану

№ образца	Высвобождение, % от исходной концентрации, через время:							
	1/12 ч	1/6 ч	1/4 ч	1/2 ч	3/4 ч	1 ч	2 ч	3 ч
Контроль	8,6±0,62	17,1±0,57	23,8±0,80	33,6±0,43	42,4±0,72	50,8±0,64	70,3±0,60	88,8±1,08
1	6,9±0,74	11,1±1,20	14,7±0,70	24,8±0,82	31,9±0,83	37,3±1,31	61,3±0,83	83,6±1,16
2	7,0±0,48	10,1±0,69	13,5±0,99	23,6±0,51	30,0±1,16	37,6±1,72	48,4±0,60	68,3±1,74
3	6,5±1,07	9,4±0,50	12,2±0,86	20,6±0,47	28,2±0,69	32,7±0,37	46,8±1,05	64,0±1,19

10. *Smith J. P. et al.* Low-dose naltrexone therapy improves active Crohn's disease // *The American journal of gastroenterology*. 2007. V. 102. № 4. С. 820.
11. *Parker C. E. et al.* Low dose naltrexone for induction of remission in Crohn's disease // *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018. V. 4. P. 10–25.
12. *Agrawal Y. P.* Low dose naltrexone therapy in multiple sclerosis // *Medical hypotheses*. 2005. V. 64. № 4. С. 721–724.
13. *Yi Z. et al.* Functional modulation on macrophage by low dose naltrexone (LDN) // *International immunopharmacology*. 2016. V. 39. С. 397–402.
14. *Liu W. M. et al.* Naltrexone at low doses upregulates a unique gene expression not seen with normal doses: Implications for its use in cancer therapy // *International journal of oncology*. 2016. V. 49. № 2. С. 793–802.
15. *Li Z. et al.* Low-dose naltrexone (LDN): A promising treatment in immune-related diseases and cancer therapy // *International immunopharmacology*. 2018. V. 61. С. 178–184.
16. *Younger J., Parkitny L., McLain D.* The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain // *Clinical rheumatology*. 2014. T. 33. № 4. С. 451–459.
17. *Skulberg A. K. et al.* Pharmacokinetics and-dynamics of intramuscular and intranasal naloxone: an explorative study in healthy volunteers // *European journal of clinical pharmacology*. 2018. С. 1–11.
18. *Vyas T. K. et al.* Intranasal drug delivery for brain targeting // *Current drug delivery*. 2005. V. 2. № 2. С. 165–175.
19. *Appasaheb P. S. et al.* A review on intranasal drug delivery system // *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research* Oct-Dec. 2013. V. 3. № 4.
20. *Vyas T. K. et al.* Intranasal drug delivery for brain targeting // *Current drug delivery*. 2005. V. 2. № 2. С. 165–175.
21. *Lochhead J. J., Thorne R. G.* Intranasal delivery of biologics to the central nervous system // *Advanced drug delivery reviews*. 2012. V. 64. № 7. С. 614–628.
22. *Привалова А. М., Гуляева Н. В., Букреева Т. В.* Интраназальное введение перспективный способ доставки лекарственных веществ в мозг // *Нейрохимия*. 2012. Т. 29. № 2. С. 93–93. [Privalova A. M., Gulyaeva N. V., Bukreeva T. V. Intranasal'noe vvedenie perspektivny'j sposob dostavki lekarstvenny'x veshhestv v mozg // *Nejroximiya*. [Intranasal administration is a promising method of drug delivery to the brain // *Neurochemistry*.] 2012. Т. 29. № 2. P. 93–93.]
23. *Kaur P. et al.* In situ nasal gel drug delivery: A novel approach for brain targeting through the mucosal membrane // *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2016. V. 44. № 4. С. 1167–1176.
24. *Sharma N. et al.* Mucoadhesive thermoreversible nasal delivery system // *Journal of Pharmacy Research*. 2010. V. 3. С. 991–997.
25. *Karavasili C., Fatouros D. G.* Smart materials: in situ gel-forming systems for nasal delivery // *Drug discovery today*. 2016. V. 21. № 1. С. 157–166.
26. *Agnese T. et al.* Характеристики температуры, способствующей гелеобразованию различных полоксамеров // *Фармацевтическая отрасль*. 2013. № 5. С. 110–112. [Agnese T. et al. *Xarakteristiki temperatury, sposobstvuyushhej geleobrazovaniyu razlichny'x poloksamerov* // *Farmaceuticheskaya otrasl'*. [Characteristics of the temperature conducive to the gelation of various poloxamers // *Pharmaceutical industry*.] 2013. № 5. P. 110–112.]
27. *European Pharmacopoeia 8.0 ed.* 2014. 2820 c.
28. *Lindemann J. et al.* Nasal mucosal temperature during respiration // *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 2002. V. 27. № 3. С. 135–139.
29. *Dayal P., Shaik M. S., Singh M.* Evaluation of different parameters that affect droplet-size distribution from nasal sprays using the Malvern Spraytec® // *Journal of pharmaceutical sciences*. 2004. V. 93. № 7. P. 1725–1742.