

**ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА НЕИНЪЕКЦИОННОГО ПУТИ
ВВЕДЕНИЯ НАЛОКСОНА****Э. А. Бариев¹, А. И. Бардаков¹, Н. А. Ляпунов², И. И. Краснюк¹**¹ *ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова*² *ГНУ «Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов» НАН Украины»*

Поступила в редакцию 1.11.2016 г.

Аннотация. Проведен научно-обоснованный выбор неинъекционного пути введения налоксона для лечения острой опиоидной интоксикации. Ввиду недостатков инъекционной лекарственной формы, поиск альтернативных путей введения налоксона для оказания экстренной помощи наркозависимым пациентам актуален. В статье представлен обоснованный выбор путей введения из утвержденных перечнем FDA, а также рассмотрены современные данные по разработке лекарственных форм налоксона.

Ключевые слова: налоксон, острая опиоидная интоксикация, пути введения, интраназальный путь введения

Abstract. We justified the choice of non-injection routes of administration of naloxone for treatment of opioid intoxication. The development of new formulations of naloxone is topical. The article presents the analysis of the types of routes of administration in accordance with FDA recommendations. We examined data on contemporary research on the development of new dosage forms of naloxone.

Keywords: naloxone, opioid intoxication, route of administration

Препараты налоксона гидрохлорида широко используются в клинической наркологии и токсикологии в качестве антидотов при тяжелой интоксикации опиоидами. В связи с учащением летальных исходов при передозировке опиоидов, а также рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), важной задачей является увеличение снабжения налоксоном не только госпитального сегмента, но также ближайших родственников и самих наркозависимых, имеющих высокий риск возникновения передозировки [1].

При передозировке состояние пострадавшего не позволяет ему своевременно оказать себе медицинскую помощь, что в данной ситуации имеет существенное значение, ведь во многом именно от времени введения антидота зависит процент летальности исхода острой токсикации.

Создание неинъекционной лекарственной формы налоксона будет иметь ряд преимуществ,

по сравнению с инъекционным раствором, представленным на фармацевтическом рынке России. Применение зарегистрированных лекарственных форм налоксона связано с внутривенными инъекциями, что затруднительно для данной группы пациентов, в связи с плохим состоянием вен. А неинъекционную форму будет возможно применять вне стационара, кроме того отсутствует риск заражения заболеваниями с гематогенным путем развития (гепатит С, ВИЧ), которые широко распространены среди наркозависимых [2].

Альтернативный путь введения налоксона должен быть пригодным для оказания первой помощи немедицинским персоналом на уровне общественных организаций. Кроме того, разработанная лекарственная форма должна иметь больший срок годности, ввиду предоставления данной лекарственной формы семьям наркозависимых и внебольничным организациям. Также, учитывая ситуацию оказания первой помощи пострадавшему, необходимо, чтобы данная лекарствен-

ная форма налоксона быстро абсорбировалась и оказывала системное действие достаточное для устранения угнетения дыхания, вызванного передозировкой опиоидами [3].

Для выбора и обоснования пути введения налоксона в разрабатываемой лекарственной форме, был проведен отбор, проходивший в *три* этапа.

На *первом* этапе проводилась оценка всех 112 путей введения лекарственных средств, приведенных в рекомендациях U.S. Food and Drug Administration (FDA). Для каждого из 112 возможных путей введения, рассматривали потенциальную применимость в качестве неинъекционного пути введения налоксона для оказания первой помощи при передозировке опиоидами лицами без медицинского образования. На основании этого были определены непригодные пути введения для данных целей по пяти выбранным критериям исключения:

1) парентеральный путь введения (в т.ч. любые инвазивные процедуры);

2) путь введения относится исключительно к медицинским процедурам или требует медицинской подготовки;

3) путь введения не приемлем для введения лицами, не имеющими медицинского образование (например, ректально или вагинально);

4) путь введения не обеспечивает необходимую концентрацию налоксона для системного действия;

5) путь введения не обеспечивает достаточно быстрое всасывание налоксона, по сравнению с парентеральным введением [4].

Орофарингеальный (oropharyngeal) путь исключен в виду того, что он дублирует трансбуккальный и сублингвальный пути введения; а трансмукозальный путь введения исключен, так в настоящем исследовании проводилось рассмотрение в рамках конкретной слизистой оболочки (буккальный, интраназальный и сублингвальный пути введения). Что касается путей введения через другие слизистые оболочки (например, ректальный путь введения способен сравниться с инъекционным при оказании первой помощи) [5], они не учитывались при выборе так как они обладают наименьшим удобством применения в качестве первой помощи пострадавшему при передозировке опиоидами.

Из рассмотренных всех возможных 112 путей введения, 106 исключены в соответствии с обозначенными выше критериями. Далее были рассмотрены четыре оставшихся, потенциально

приемлемых, неинъекционных путей введения (таблица 1).

Второй этап исследования предполагал оценку пригодности четырех путей введения, выбранных путем первичного скрининга.

Из дальнейших исследований был исключен ингаляционный путь введения, так как у пострадавшего от передозировки под действием опиоидов наблюдается угнетение дыхания, в результате чего происходит остановка дыхания (или дыхание становится поверхностным), что приводит к отсутствию возможности введения лекарственной формы пострадавшему [6].

Таким образом, только три пути введения были рассмотрены в качестве потенциальных путей введения для оказания экстренной помощи при передозировке опиоидами лицами без медицинского образования: назальный, сублингвальный и трансбуккальный.

На *третьем* этапе исследования были отобраны пути введения, согласно критериям включения:

1) пригодность для проведения неотложной помощи при передозировке;

2) отсутствие риска возникновения осложнений при передозировке;

и проведено сравнение отобранных путей введения с эталоном – инъекционным раствором налоксона.

В 2015 году в FDA началось рассмотрение возможности применения *сублингвального* спрея налоксон. В случае быстрого и полного всасывания налоксона из лекарственной формы, она может быть признана перспективной. Тем не менее, есть некоторые опасения по поводу пригодности сублингвальной лекарственной формы налоксона для оказания экстренной помощи. Доступ к слизистой оболочке под языком может быть затруднен, если рот пострадавшего от передозировки закрыт и / или была рвота. Сублингвальный спрей трудно ввести, поскольку раствор налоксона будет теряться при проглатывании, а пероральная биодоступность налоксона достаточно невысокая. Подъязычные таблетки, как правило, имеют небольшой размер, и их трудно поместить под язык пострадавшему. Кроме того, наблюдалась значительная вариабельность подъязычной доставки налоксона и эффективности при исследованиях фармакодинамики у наркозависимых от опиоидов [7].

Буккальный путь введения. Несмотря на отсутствие данных исследований на людях *in vivo*

Таблица 1.

Третий этап отбора потенциально пригодных путей введения налоксона: критерии включения

Путь введения	Характеристика	Код FDA	Критерий включения	
			1	2
Буккальный	Применение посредством приклеивания к слизистой оболочке щеки со стороны рта	030	Да	Да
Назальный	Нанесение на слизистую оболочку носа; распыляют через нос	014	Да	Возможно ухудшение эффективности из-за загрязнения слизистой оболочки рвотными массами или выделениями
Сублингвальный	Под язык	024	Да	Возможно ухудшение эффективности из-за загрязнения слизистой оболочки рвотными массами или выделениями
Ингаляционный	Через респираторный тракт посредством оральной или назальной ингаляции, оказывает местное или системное действие	136	Не приемлемо из-за отсутствия или угнетения дыхания при передозировке	Да

для буккальной лекарственной формы налоксона, достаточно перспективным может быть трансбуккальное применение быстро диспергируемых таблеток налоксона. В институте фармацевтических наук в королевском колледже Лондона, была разработана модельная лиофилизированная таблетка налоксона, которая подходит для нанесения на слизистую оболочку щеки. Данная модельная лекарственная форма имеет быстрое высвобождением фармацевтической субстанции и достаточно высокий уровень абсорбции [8]. На данном этапе было получено одобрение от агентства по регулированию лекарственных средств и изделий медицинского назначения (MHRA) в Великобритании на первые исследования на людях, и 1 фазу клинических исследований, на которой будет производится сбор фармакокинетических данных по абсорбции налоксона из трансбуккальной лекарственной формы у здоровых добровольцев. Полученные фармакокинетические данные будут сравниваться с данными введения инъекционной лекарственной формы налоксона при в/в и в/м введении. Однако на сегодняшний день нет опубликованных данных по исследованиям на людях буккальной лекарственной формы налоксона.

Интраназальный путь введения. Назальный путь введения характеризуется высоким уровнем кровяной перфузии через слизистые оболочки носа, что облегчает всасывание через слизистую, и дренаж в основном происходит в вены лица [9]. Данные доклинических исследований показыва-

ли полную абсорбцию назальной лекарственной формы налоксона у грызунов (биодоступность по отношению к IV: $F\% = 101\%$) [10].

Обязательным требованием к разработке интраназальной лекарственной формы является проведение оценки индивидуальной изменчивости биодоступности препарата при: интраназальном пути введения, сужении или закупорки дыхательных путей или апноэ; попаданию рвотных масс в носовые ходы или ротовую полость; повреждение слизистой оболочки носа при злоупотреблении наркотиками. Для назального спрея, следует использовать более высокую концентрацию налоксона, по меньшей мере, в 5-10 раз превышающую текущую концентрацию инъекционного раствора, чтобы преодолеть потерю фармацевтической субстанции, связанную с введением избыточного объема в носовую полость.

В соответствии с руководством FDA для отобранных в ходе исследования путей введения можно предложить следующую стратегию с учетом хорошего профиля безопасности налоксона: в то время как налоксон блокирует опиоидные рецепторы, он не вызывает фармакологических эффектов у лиц, не страдающих опиоидной зависимостью, и не принимавших опиоиды. К тому же, поскольку он не вызывает зависимости из-за отсутствия эйфории при применении [11], получение фармакокинетических данных новых композиций налоксона можно производить на здоровых добровольцах. В соответствии с руководством FDA [12], при проведении фармакокинетических

исследований, необходимо будет оценивать относительную биодоступность по меньшей мере для двух различных доз, и сравнивать с инъекционной лекарственной формой налоксона (в/м, в/в или п/к). Исследования должны сравнивать дозу парентеральной лекарственной формы налоксона, по меньшей мере, 0,4 мг, и дозу(ы) новой неинъекционной лекарственной формы, которая, как можно ожидать, вызовет аналогичный или более высокий уровень фармакологического действия налоксона. Целевой уровень налоксона в плазме крови, фиксируемый у всех пациентов, должен быть сопоставимой продолжительности для новой лекарственной формы.

Также важным критерием включения является длительность фазы абсорбции налоксона из лекарственной формы. Для всех потенциальных пригодных неинъекционных форм налоксона абсорбция должна проходить в течение первых 20-30 мин. Так как пострадавший от передозировки опиоидами нуждается в экстренной помощи, новая лекарственная форма налоксона должна быстро всасываться в кровь, далее проходить через гематоэнцефалический барьер и плаценту (педиатрическое применение), создавая при этом концентрацию достаточную для системного действия лекарственного средства. Данные условия выполняются для назального, трансбуккального и сублингвального путей введения, так как при данных путях введения налоксон абсорбируется через слизистую оболочку вне желудочно-кишечного тракта. Лекарственная субстанция попадает в периферическое кровообращение быстрее, чем в воротную вену, что позволяет избежать первичного метаболизма в печени.

В дополнение анатомическим и фармакологическим факторам, необходимо учитывать ситуацию при оказании первой помощи при купировании симптомов передозировки, (устройства должны быть портативными, доступными, простыми в использовании, а также способными осуществлять введение необходимой дозы фармацевтической субстанции пострадавшему от передозировке, находящемуся без сознания лежа на спине), а также физическое здоровье целевой группы населения, в том числе потенциальное повреждение или загрязнение соответствующей слизистой оболочки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization (Электронный ресурс). URL: <http://www.who.int/en/> (дата обращения 14.05.2016).
2. Beletsky L. Prevention of fatal opioid overdose / L. Beletsky, J.D. Rich, A.Y. Walley // JAMA. — 2012. — Vol. 308, №18 — P. 1863–1864.
3. Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products. CPMP/QWP/122/02 Rev 1 corr., 2003; 1-18.
4. Hertz S. Naloxone for Outpatient Use: Data Required to Support an NDA, 2012, (Электронный ресурс) URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM300874.pdf>. (accessed on 30.05.14).
5. Lyon A. Rectal aminophylline in the management of apnoea of prematurity/A. Lyon, N. McIntosh // Arch. Dis. Child. — 1985 — Vol. 60, №1 — P. 38–41.
6. Clinical provision of improvised nasal naloxone without experimental testing and without regulatory approval: imaginative shortcut or dangerous bypass of essential safety procedures / J. Strang [et al.] // Addiction — 2016. — Vol. 111, № 10 — P. 1879-1880.
7. Preston L. Effects of sublingually given naloxone in opioid-dependent human volunteers/ L. Preston, G. E. Bigelow and I. A. Liebson// Drug and Alcohol Dependence — 1990. — Vol. 25, №1 — P. 27–34.
8. Amorphous formulation and in vitro performance testing of instantly disintegrating buccal tablets for the emergency delivery of naloxone / A. Alqurshi [et al.] // Mol. Pharm. — 2016. — Vol. 13, № 5 — P. 1688-1698.
9. Intranasal midazolam: a comparison of two delivery devices in human volunteers / O. Dale [at al.] // J. Pharm. Pharmacology — 2006. — Vol. 58, № 10 — P. 1311-1318.
10. Nasal absorption of naloxone and buprenorphine in rats / A. Hussain [at al.] // Int. J. Pharm. — 1984. — Vol. 21, №2 — P. 233–237.
11. Intranasal naloxone administration by Police first responders is associated with decreased opioid overdose deaths / J. Rando [at al.] // Am. J. Emerg. Med. — 2015. — Vol. 33, № 9 — P. 1201–1204.
12. Necrosis of the intranasal structures and soft palate as a result of heroin snorting: a case series / H. Peyrière [at al.] // Subst. Abuse — 2013. — Vol. 34, №4 — P. 409–414.

ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Бариев Э. А., аспирант кафедры фармацевтической технологии образовательного департамента Института фармации и трансляционной медицины

E-mail: bariev@mhfp.ru

Тел.: 8(965)3968967

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

Bariev E. A., post-graduate student of pharmaceutical technology of educational department of Institute of Pharmacy and translational medicine

E-mail: bariev@mhfp.ru

Ph.: 8(965)3968967

Бардаков А. И., к.ф.н., доцент кафедры фармацевтической технологии образовательного департамента Института фармации и трансляционной медицины

E-mail: a.i.bardakov@gmail.com

Тел.: 8(916)5316937

BardakovAlexandr I. – Ph.D., assistant professor of pharmaceutical technology of educational department of Institute of Pharmacy and translational medicine

E-mail: a.i.bardakov@gmail.com

Ph.: 8(916)5316937

Краснюк И. И., д.ф.н., профессор кафедры фармацевтической технологии образовательного департамента Института фармации и трансляционной медицины

E-mail: krasnyuki@mail.ru

Тел.: 8(916)6974934

Krasnyuk Ivan I. – Ph.D., professor of pharmaceutical technology of educational department of Institute of Pharmacy and translational medicine

E-mail: krasnyuki@mail.ru

Ph.: 8(916)6974934

ГНУ «НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины»

Ляпунов Н. А., д.ф.н., профессор

E-mail: lyapunov_na@mail.ru

Тел.: 8(968)9481900

SSI "Scientific technological complex "Institute for Single Crystals" NAS of Ukraine"

Lyapunov N. A., Ph.D., professor

E-mail: lyapunov_na@mail.ru

Ph.: 8(968)9481900