

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ АНТАГОНИСТОВ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ВВЕДЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДОЗИРОВАННОГО ПОРОШКОВОГО ИНГАЛЯТОРА

Печурина Т.Б., Свентицкая А.М., Иванов И.М., Рагузин Е.В., Никифоров А.С.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный
научно-исследовательский испытательный институт» Министерства
обороны Российской Федерации*

195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4

телефон: 8 (812) 527-39-57; e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Резюме. Профилактику рецидивов опиоидной наркомании относят к числу важных медико-социальных проблем. Опиоидные антагонисты (налоксон, налтрексон, налмефен) играют главную роль в специфической фармакологической поддержке. Существующие лекарственные формы (пероральные и парентеральные) не в полной мере способствуют приверженности лечению. Интраназальные и ингаляционные формы опиоидных антагонистов рассматривают как перспективные. В работе исследован подход к получению микронизированного порошка налоксона и налтрексона методом распылительной сушки, с использованием фармацевтического импактора охарактеризован гранулометрический состав полученных порошков и показатели качества лекарственной формы в составе дозированного порошкового ингалятора Аэролайзер, а также стабильность образцов при хранении. Показано, что образец налтрексона с содержанием активного начала 25 мг в капсуле характеризовался респирабельным размером частиц $3,37 \pm 0,047$ мкм, величиной высвобождаемой дозы $75,16 \pm 0,16$ %, долей респирабельной фракции $54,7 \pm 0,37$ %, а также стабильностью при хранении не менее 2,0 лет.

Ключевые слова: налоксон; налтрексон; ингалятор; лекарственные формы для ингаляций

DEVELOPMENT OF A DOSAGE FORM OF OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS FOR INHALATION ADMINISTRATION USING A METERED-DOSE POWDER INHALER

Pechurina T.B., Sventitskaya A.M., Ivanov I.M., Raguzin E.V., Nikiforov A.S.

*Federal State Budgetary Establishment «State Scientific Research Test Institute of the
military medicine» Defense Ministry of the Russian Federation*

195043, Saint Petersburg, Lesoparkovaya street, house 4

Tel.: 8 (812) 527-39-57; e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Abstract. Prevention of relapses of opioid addiction is considered one of the important medical and social problems. Opioid antagonists (naloxone, naltrexone, nalmeferene) play a major role in specific pharmacological support. Existing dosage forms (oral and parenteral) do not fully contribute to treatment adherence. Intranasal and inhaled forms of opioid antagonists are considered promising. The paper investigates an approach to the production of micronized naloxone and naltrexone powder by spray drying, using a pharmaceutical impactor, the granulometric composition of the obtained powders and the quality indicators of the dosage form in the composition of the Aerolizer metered powder inhaler, as well as the stability of the samples during storage, are characterized. It was shown that the naltrexone sample with an active principle content of 25 mg in a capsule was characterized by a median particle size of 3.37 ± 0.047 microns, a delivered dose of 75.16 ± 0.16 %, a fine particle fraction of 54.7 ± 0.37 %, and storage stability of at least 2 years.

Keywords: naloxone, naltrexone, inhaler, dosage forms for inhalation.

Введение

Результаты целого ряда исследований указывают на эффективность ингаляционного введения налоксона посредством небулайзера у пациентов с передозировкой агонистов γ -опиоидных рецепторов [1, 2, 3, 4]. При сохранённом спонтанном дыхании (с ЧД не менее 6 в мин) налоксон, доставляемый посредством небулайзера, в дозе 2 мг способствовал улучшению состояния по шкале Глазго и Ричмондской шкале ажитации-седации, снижению потребности в кислородотерапии. У трети пациентов, получавших налоксон через небулайзер, для полной нормализации состояния потребовалось дополнительное инъекционное введение антагониста опиатов [5]. Отчасти этим обусловлено предпочтение автоинъекторов как способа введения налоксона при передозировке опиоидами в догоспитальных условиях [6]. Введение налоксона посредством небулайзера неприемлемо на догоспитальном этапе, поскольку требует наличия самостоятельного дыхания, устройства и источника энергии для него, необходимости приготовления раствора и наблюдения за пациентом в процессе ингаляции через маску. В США в начале 2000-х годов введена в действие программа помощи на догоспитальном этапе, согласно которой при подозрении на передозировку опиатами парамедик (сотрудник спасательной службы, полицейский и т.д.) осуществляет интраназальное введение налоксона (препарат «Narcan Nasal Spray»). Ее внедрение способствовало статистически значимому сокращению уровня смертности от передозировок опиоидами [7].

Налоксон и другие антагонисты опиатов в ингаляционной форме может рассматриваться в качестве реального профилактического средства для ингаляционного применения у отдельных контингентов военнослужащих, в условиях антитеррористического использования специальных боеприпасов или генераторов аэрозоля с инкапситурующими композициями на основе производных фентанила. Интраназальное введение налоксона может быть востребовано в условиях большого количества пораженных

обездвиживающими рецептурами в качестве альтернативы парентеральному способу введения.

Таким образом, наличие удобных форм для парентерального введения (например, автоинъектор с налоксоном (2 мг) производства Ij Therapeutics LLC (США), вышедший в 2019 году на фармацевтический рынок) и интраназального введения (например, спрей «Narcan») в удовлетворительной степени обеспечивает вопрос неотложной помощи при передозировке наркотиками опиоидной группы. При этом ингаляционные формы антагонистов опиоидных рецепторов ограничено применимы (небулайзер) или вовсе неприменимы (другие виды ингаляторов, требующие активного самостоятельного дыхания и сохраненного сознания) для этих целей, однако в некоторых сценариях оказания медицинской помощи в качестве перспективных технических средств могут рассматриваться индивидуальные портативные ингаляторы сухого порошка [8]. Указанные ингаляционные формы могут составлять альтернативу таблетированным формам в хроническом лечении опиоидных наркоманий, в частности для профилактики срывов и рецидивов.

Настоящая работа посвящена экспериментальному подтверждению возможности получения антагонистов опиоидных рецепторов в лекарственной форме порошок для ингаляций дозированный в капсулах.

Материалы и методы

Наработку лекарственных средств в форме порошок для ингаляции проводили методом распылительной сушки в режиме открытого контура на оборудовании Nano Spray Dryer B-90 HP (Buchi, Швейцария). Следует отметить, что ранее была показана эффективность микрокапсулированных образцов налоксона, также полученных методом распылительной сушки [9].

Использовали стандартные параметры работы прибора, при этом суммарная концентрация активного начала и вспомогательного вещества (лактозы моногидрат) в рабочем растворе составляла 0,5 %, что по результатам пилотных исследований, обеспечивало достижение необходимых размеров частиц порошка и приемлемой производительности. Другие параметры

процесса распылительной сушки был следующими: скорость газового потока 100-110 л/мин; установленная температура 100°C; фактическая температура на входе в сушильный цилиндр 100 °C; фактическая температура на выходе с распылительной головки 85°C; фактическая температура на выходе (в электростатическом коллекторе) 35-40 °C; давление 27-33 hPa; производительность перистальтического насоса 50 %; относительная скорость распыления 70 %.

Получаемый микронизированный порошок в дальнейшем расфасовывали в целлюлозные капсулы типоразмера 3 с загрузкой 25 мг порошка в капсуле.

Образцы лекарственных форм опиоидных антагонистов готовили из расчета получения образцов налоксона с содержанием 2 мг или 10 мг активного начала в 25 мг лекарственной формы, налтрексона – 10 мг или 25 мг активного начала в 25 мг лекарственной формы.

После получения образцов порошков лекарственных средств проводили анализ распределения частиц по размерам (в диапазоне 0,01 – 3500 мкм) с помощью лазерного дифракционного анализатора Mastersizer 3000 («Malvern Instruments Ltd.», Великобритания), оснащенного системой воздушного сухого диспергирования Aero S. При гранулометрическом анализе рассчитывали следующие показатели: ширину распределения частиц в мкм, а также $D_v(50)$, $D_v(10)$, $D_v(90)$ – стандартные процентиля распределения частиц по размерам в мкм, где $D_v(50)$ – «медиана объемного распределения», меньше которого 50% образца; $D_v(10)$ – размер, меньше которого 10% частиц образца; $D_v(90)$ – размер, меньше которого 90% частиц образца. Определение гигроскопичности полученных порошков лекарственных средств проводили в соответствии с ФС 01/2016:51100 Раздел 5.11. «Свойства».

С целью определения оптимальных параметров производственного процесса и получения данных о фармацевтических свойствах лекарственных средств в готовой лекарственной форме оценивали доставляемую дозу (Delivered Dose) и респирательную фракцию (Fine Particle Fraction), которые характеризуют количество действующего вещества, фактически получаемого

пациентом (без учёта количества осевшего на составных частях ингалятора) и предположительно проникающего в лёгкие во время ингаляции, соответственно.

Для изучения доставляемой дозы применяли пробоотборные устройства, содержащие фильтр, с последующей экстракцией активного вещества и проведением его количественного анализа методами высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым детектированием в соответствии со стандартами Европейской Фармакопеи (раздел «Dosage Forms - Preparations for Inhalation <0671>») и Фармакопеей США (раздел «Section <601>»).

Для изучения аэродинамического распределения частиц лекарственных средств по размеру в готовой лекарственной форме порошок для ингаляций и последующего расчета респирабельной фракции аэрозоля использовали фармацевтический импактор NGI («Copley Scientific», Великобритания), соответствующий спецификациям Государственной Фармакопеи Российской Федерации (издание XIV, том 2, ОФС.1.4.2.0001.15), Европейской Фармакопеи («Apparatus E») и Фармакопее США («Apparatus 5»). Для расчета масс-медианного размера частиц аэрозоля (ММАД), доставляемой дозы и респирабельной фракции применяли ПО CITDAS 3.1 (Copley, Великобритания).

В качестве мер центральных тенденций для всех количественных признаков в сравниваемых группах проводили оценку средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего. Deskриптивные статистики в тексте представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение.

Экспериментальная часть

С помощью распылительной сушилки получены микронизированные порошки с содержанием налоксона 2-10 мг или налтрексона 10-25 мг (в пересчете на 25 мг готовой лекарственной формы в капсуле типоразмера 3). Гранулометрический состав полученных порошков характеризовался высокой

долей респираторных частиц (показатель $Dv_{(50)}$ образцов составлял от 2 мкм до 5 мкм), что косвенно указывало на его пригодность для ингаляционного введения с использованием порошковых ингаляторов (таблица 1). При этом образец «налоксон 10 мг» характеризовался меньшим размером частиц порошка, чем «налоксон 2 мг». Образцы налтрексона с разным содержанием активного начала были сопоставимы по гранулометрическому составу.

Таблица 1.

**Гранулометрический состав образцов порошков антагонистов μ -
опиоидных рецепторов, полученных методом распылительной сушки
($M \pm SD$, $n=6$)**

Образец	Доза активного начала (в 25 мг лекарственной формы), мг	Ширина распределения частиц	$Dv_{(10)}$, мкм	$Dv_{(50)}$, мкм	$Dv_{(90)}$, мкм
Налоксон	10	$2,6 \pm 0,01$	$0,87 \pm 0,03^*$	$2,78 \pm 0,11^*$	$8,11 \pm 0,33$
	2	$2,8 \pm 0,12$	$0,95 \pm 0,05$	$3,46 \pm 0,23$	$11,3 \pm 2,11$
Налтрексон	25	$2,84 \pm 0,28$	$0,88 \pm 0,02$	$2,36 \pm 0,21$	$7,57 \pm 0,62$
	10	$2,58 \pm 0,01$	$0,9 \pm 0,01$	$2,77 \pm 0,12$	$8,05 \pm 0,19$
Примечание – * – различия с группой «налоксон 2 мг» значимы при $p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни)					

Результаты количественного анализа активного начала в образцах на основе опиоидных антагонистов представлены в таблице 2.

Таблица 2.

**Содержание активного начала и гигроскопичность образцов на основе
опиоидных антагонистов ($M \pm SD$, $n=6$)**

Образец	Номинальное содержание в капсуле, мг	Фактическое содержание (% от номинала)	Гигроскопичность, %
Лактоза (контроль)	25	$101,3 \pm 4,20$	$4,5 \pm 0,15$
Налоксон	10	$96,4 \pm 3,77$	$7,7 \pm 0,69^*$
Налоксон	2	$109,8 \pm 1,57$	$5,7 \pm 0,52$
Налтрексон	10	$107,4 \pm 5,38$	$9,7 \pm 0,41^*$
Налтрексон	25	$100,0 \pm 5,84$	$11,4 \pm 0,49^*$
Примечание – * – различия с контролем значимы при $p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни)			

При оценке содержания активного начала в образцах и их гигроскопичности отмечали, что процедура наработки микронизированного порошка налоксона и налтрексона не оказывала значимого влияния на стабильность фармацевтических субстанций. Гигроскопичность полученных образцов, за исключением налоксона (2 мг) была значимо выше, чем у инертного наполнителя (лактозы), что потенциально может негативно влиять на стабильность при хранении.

Для исследования аэродинамического распределения частиц аэрозоля, с применением ингалятора ХандиХалер использовали образцы опиоидных антагонистов с максимальным содержанием активного начала, что соответствует диапазону максимальных суточных доз препаратов для человека.

Результаты оценки фазово-дисперсного состава аэрозоля (размер частиц, респираторная фракция, высвобождаемая доза) представлены на рисунках 1 и 2.

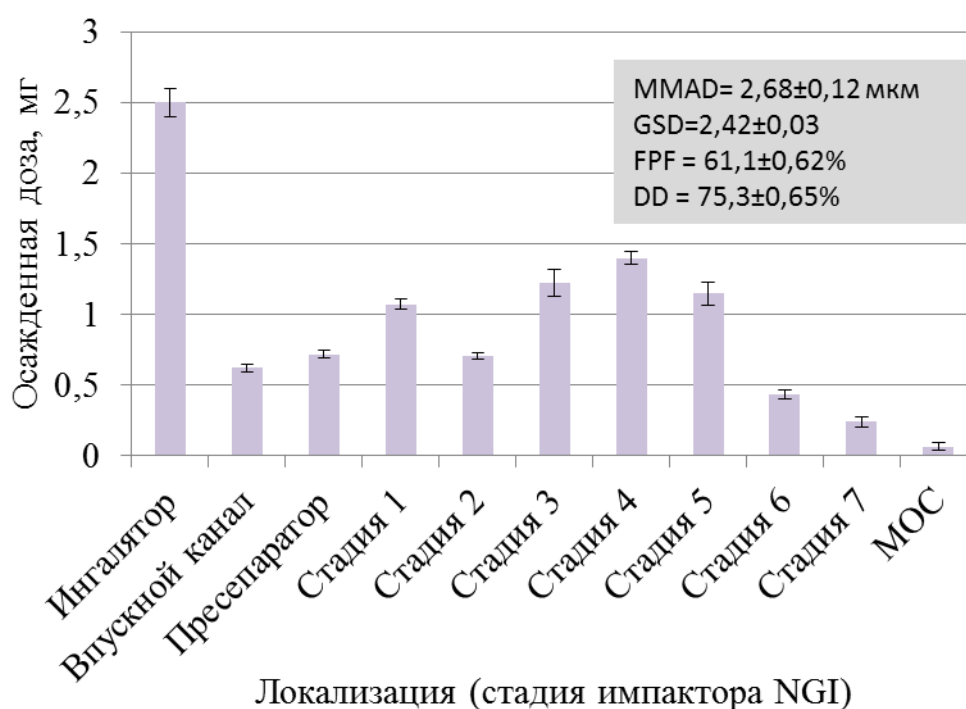


Рисунок 1. Результаты оценки распределения масс-медианного размера частиц аэрозоля после ингаляции образца «налоксон, 10 мг» с помощью ингалятора ХандиХалер ($M \pm SD$, $n=6$)

Примечание: MMAD – масс-медианный размер частиц; GSD – ширина распределения частиц; FPF – респираторная фракция; DD – доставленная (высвобождаемая) доза

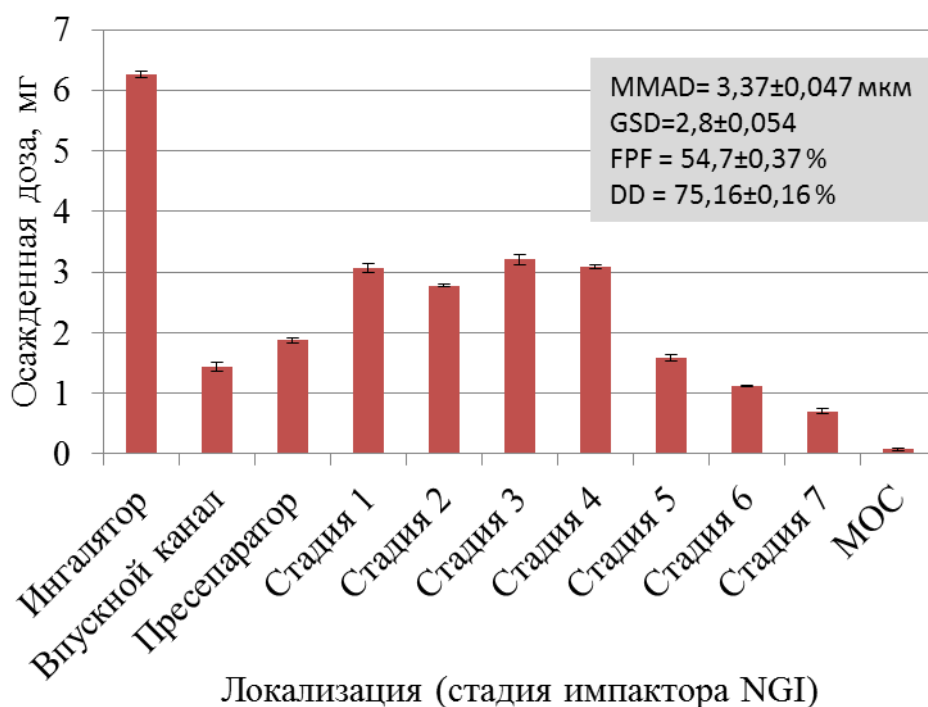


Рисунок 2. Результаты оценки распределения масс-медианного размера частиц аэрозоля после ингаляции образца «налтрексон, 25 мг» с помощью ингалятора ХандиХалер ($M \pm SD$, $n=6$)

Примечание: MMAD – масс-медианный размер частиц; GSD – ширина распределения частиц; FPF – респираторная фракция; DD – доставленная (высвобождаемая) доза

Показано, что при скорости потока 60 л/мин полученные образцы препаратов характеризовались высоким показателем высвобождаемой дозы около 75 % и респираторной фракции частиц (до 5 мкм) около 55-60 %, что соответствует показателям современных средств для ингаляционного введения в форме порошка для ингаляций [10]. Показатель масс-медианного размера частиц аэрозоля образцов составил около $2,42 \pm 0,12$ мкм (налоксон) и $3,37 \pm 0,047$ мкм (налтрексон).

Образцы порошков антагонистов опиоидных рецепторов в готовой лекарственной форме (целлюлозные капсулы типоразмера 3) исследовали на стабильность при хранении методом ускоренного старения при повышенной температуре (60° C) с последующей оценкой гранулометрического состава порошка. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3.

**Гранулометрический состав образцов микронизированных порошков
антагонистов опиоидных рецепторов в различные сроки после хранения
при температуре 60° С (M±SD, n=6)**

Препараты	Размерные характеристики порошка, мкм, до и после ускоренного хранения								
	Фон			15 сут			30 сут		
	Dv ₁₀	Dv ₅₀	Dv ₉₀	Dv ₁₀	Dv ₅₀	Dv ₉₀	Dv ₁₀	Dv ₅₀	Dv ₉₀
Налоксон 10 мг	0,79 ±0,19	2,61 ±0,63	8,17 ±0,86	0,82 ±0,12	4,26 ±0,35*	17,4 ±1,28	1,21 ±0,31	8,32 ±0,21*	32,4 ±2,32
Налтрек- сон 25 мг	0,85 ±0,29	2,24 ±0,15	6,61 ±0,26	0,89 ±0,12	2,31 ±0,02	6,93 ±0,052	0,8 ±0,16	2,46 ±0,23	7,42 ±0,58
Примечание – * – различия с образцами до хранения по показателю Dv ₅₀ статистически значимы, p < 0,05 (U-критерий Манна-Уитни)									

Отмечена стабильность порошка налтрексона при хранении при повышенной температуре до 30 сут, что соответствует хранению при комнатной температуре не менее 2,8 лет. Образцы налоксона характеризовались укрупнением размеров частиц порошка (вероятно, в результате слеживания) уже через 15 сут экспериментального срока хранения. Через 30 сут хранения при повышенной температуре образцы налоксона по своему гранулометрическому составу были не пригодны для ингаляционного введения по причине повышения масс-медианного размера частиц и снижения величины респиральной фракции.

Выводы

1. Антагонисты опиоидов (налуксон, налтрексон) в формах для ингаляционного введения, в частности, в дозированном порошковом ингаляторе, могут составлять альтернативу пероральным формам для применения у больных наркоманией с целью профилактики рецидивов и срывов.

2. Среди исследованных антагонистов μ -опиоидных рецепторов полученный на распылительной сушке образец налтрексона с содержанием активного начала 25 мг/капсулы характеризовался респиральным размером частиц $3,37 \pm 0,047$ мкм, величиной высвобождаемой дозы $75,16 \pm 0,16$ %, долей

респираторной фракции $54,7 \pm 0,37$ %, а также стабильностью при хранении не менее 2,0 лет (по методике ускоренного старения).

Литература

1. Weber J.M., Tataris K.L. Hoffman J.D., et al. Can nebulized naloxone be used safely and effectively by emergency medical services for suspected opioid overdose? *Prehospital Emergency Care*. 2012; 16 (2): 289-292. <https://doi.org/10.3109/10903127.2011.640763>
2. Tataris K.L., Weber J.M., Stein-Spencer L., et al. The effect of prehospital nebulized naloxone on suspected heroin-induced bronchospasm. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2013; 31 (4): 717-718. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.11.025>
3. Baumann B.M., Patterson R.A., Parone D.A., et al. Use and efficacy of nebulized naloxone in patients with suspected opioid intoxication. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2013; 31 (3): 585-588. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.10.004>
4. Sameed M., Teague H. Use of nebulized naloxone to reverse methadone overdose – A case report and review of literature. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2019; 9 (5):422-424. <https://doi.org/10.1080/20009666.2019.1659664>
5. Fellows S.E., Coppola A.J., Gandhi M.A. Comparing methods of naloxone administration: a narrative review. *Journal of opioid management*. 2017; 13 (4): 253-260. <https://doi.org/10.5055/jom.2017.0393>
6. Elzey M.J., Fudin J., Edwards E.S. Take-home naloxone treatment for opioid emergencies: a comparison of routes of administration and associated delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2017; 14 (9): 1045-1058. <https://doi.org/10.1080/17425247.2017.1230097>
7. Rando J., Broering D., Olson J.E., et al. Intranasal naloxone administration by police first responders is associated with decreased opioid overdose

deaths. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2015; 33 (9): 1201-1204.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.05.022>

8. Иванов И.М., Никифоров А.С., Чепур С.В., и др. Обоснование требований к перспективным техническим средствам ингаляционной доставки лекарственных препаратов для применения на этапах медицинской эвакуации. *Медлайн.ру*. 2019; 20: 110-133. <https://medline.ru/public/art/tom20/art11.html> (дата обращения 05.2024).

9. Венгерович Н.Г., Юдин М.А., Быков В.Н., и др. Исследование эффективности микрокапсулированной формы налоксона с замедленным высвобождением на экспериментальной модели отравления фентанилом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 163 (6): 702-706.

10. Dahl R., Kaplan A. A systematic review of comparative studies of tiotropium Respimat® and tiotropium HandiHaler® in patients with chronic obstructive pulmonary disease: does inhaler choice matter? *BMC Pulmonary Medicine*. 2016; 16 (135): 1-17. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0291-4>

References

1 Weber J.M., Tataris K.L. Hoffman J.D., et al. Can nebulized naloxone be used safely and effectively by emergency medical services for suspected opioid overdose? *Prehospital Emergency Care*. 2012; 16 (2): 289-292.
<https://doi.org/10.3109/10903127.2011.640763>

2 Tataris K.L., Weber J.M., Stein-Spencer L., et al. The effect of prehospital nebulized naloxone on suspected heroin-induced bronchospasm. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2013; 31 (4): 717-718.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.11.025>

3 Baumann B.M., Patterson R.A., Parone D.A., et al. Use and efficacy of nebulized naloxone in patients with suspected opioid intoxication. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2013; 31 (3): 585-588.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.10.004>

- 4 Sameed M., Teague H. Use of nebulized naloxone to reverse methadone overdose – A case report and review of literature. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2019; 9 (5):422-424. <https://doi.org/10.1080/20009666.2019.1659664>
- 5 Fellows S.E., Coppola A.J., Gandhi M.A. Comparing methods of naloxone administration: a narrative review. *Journal of opioid management*. 2017; 13 (4): 253-260. <https://doi.org/10.5055/jom.2017.0393>
- 6 Elzey M.J., Fudin J., Edwards E.S. Take-home naloxone treatment for opioid emergencies: a comparison of routes of administration and associated delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2017; 14 (9): 1045-1058. <https://doi.org/10.1080/17425247.2017.1230097>
- 7 Rando J., Broering D., Olson J.E., et al. Intranasal naloxone administration by police first responders is associated with decreased opioid overdose deaths. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2015; 33 (9): 1201-1204. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.05.022>
- 8 Ivanov I.M., Nikiforov A.S., Chepur S.V., et al. Substantiation of requirements for perspective technical means of inhalational delivery of medicines for application at the stages of medical evacuation. *Medline.ru*. 2019; 20: 110-133. <https://medline.ru/public/art/tom20/art11.html> (in Russian).
- 9 Vengerovich N.G., Judin M.A., Bykov V.N., et al. Study of the effectiveness of a micro capsulated form of naloxone with delayed release on an experimental model of fentanyl poisoning. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 163 (6): 702-706 (in Russian).
- 10 Dahl R., Kaplan A. A systematic review of comparative studies of tiotropium Respimat® and tiotropium HandiHaler® in patients with chronic obstructive pulmonary disease: does inhaler choice matter? *BMC Pulmonary Medicine*. 2016; 16 (135): 1-17. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0291-4>