

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т.Г. Калинюком
УДК 615.451; 638.135

РОЗРОБКА ВІТЧИЗНЯНОГО КОМБІНОВАНОГО ІН'ЕКЦІЙНОГО ПРОЛОНГА ДИСУЛЬФІРАМУ І НАЛТРЕКСОНУ «ДВА В ОДНОМУ» ПРОТИНАРКОТИЧНОЇ ТА ПРОТИАЛКОГОЛЬНОЇ ДІЇ

©¹Б.Г. Собетов, ²Є.В. Шияненко, ³Н.Л. Заярнюк, ³В.П. Новіков

¹ПП «Собетик»

²ТОО Фарма Лайф

³Національний університет «Львівська політехніка»

Резюме: розроблено новий пролонгований комбінований препарат, який містить налтрексон і дисульфірам, в лікарській формі розчину для ін'єкцій з використанням спеціального розчинника та біодеградабельних полімерів як пролонгаторів. Результати лабораторного і доклінічного дослідження токсичності та специфічної активності комбінованого препарату «Налтетлонг» свідчать про виражену фармакологічну активність і помірну токсичність препарату та дозволяють рекомендувати проведення клінічних досліджень його як засобу лікування та реабілітації хворих з різними залежностями.

Ключові слова: синдром алкогольної та наркотичної залежності, пролонг (препарат пролонгованої дії), налтрексон, дисульфірам.

Вступ. Досягнення стійких терапевтичних ремісій та комплаєнс є основними проблемами при лікуванні хворих з різними варіантами залежностей. Якісне проведення курсу протирецидивної терапії передбачає тривале систематичне щоденне приймання необхідної дози лікарського препарату. Але внаслідок змін особистості у пацієнтів дуже часто відсутня психологічна мотивація до здорового способу життя, що викликає рецидиви захворювання і низьку сумарну результативність терапевтичних зусиль. Використання пролонгованих препаратів надає можливість продовжити фармакотерапевтичний ефект і забезпечити безперервність лікувального процесу.

Методи дослідження. Відоме застосування різних лікарських форм пролонгованої дії. Перевагу, безумовно, мають ін'єкційні форми, які більш зручні у використанні та менш травмуючі для пацієнта. Таким чином, створення ін'єкційних пролонгованих препаратів антинаркотичної дії, запропонованих на базі цілеспрямованого методичного пошуку й патогенетичного обґрунтування, дозволить забезпечити високу якість медичної допомоги та оптимальне використання наявних ресурсів. З іншого боку, синтез нових лікарських субстанцій не завжди доцільний. Існує достатня кількість перспективних медикаментозних засобів. Використання дисульфіраму та налтрексону перспективне та широко розповсюджене в довготривалих терапевтичних програмах у поєднанні з психофармакологічними, психотерапевтичними та реабілітаційними методами [8, 11,

14, 17, 18]. Основне призначення налтрексону – превентивна терапія опійної наркоманії. Дисульфірам використовується як препарат протиалкогольної дії. Доведена можливість використання налтрексону в антиалкогольних програмах [4] і дисульфіраму в терапії та реабілітації хворих на наркотичну залежність [16]. Кожна з цих речовин індивідуально використовується для створення пролонгованих імплантаційних лікарських форм [4, 5, 16], розроблені також ін'єкційна лікарська форма 25 % дисульфіраму «Тетлонг-250» в спеціальному комбінованому розчиннику та мікрокапсульована форма налтрексону «Вівітрол» для лікування алкоголізму.

Існуючі препарати мають ряд недоліків, більшість з них використовують у порошках і таблетках, застосування їх потребує багатомісячного щоденного прийому як у період проведення активної терапії, так і під час підтримуючого протирецидивного лікування. Пролонговані лікарські форми в більшості випадків імплантаційні. Більшість препаратів використовують для лікування хворих або на алкоголізм, або на опіатну залежність [5, 11, 18, 19].

Завдання одержати ін'єкційний препарат пролонгованої дії, який можна було б застосовувати в комплексному лікуванні хворих з різними варіантами залежностей, ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД.

Для одержання препарату використано дві лікарські речовини різної дії: налтрексон та дисульфірам. Як розчинник ми обрали диметилсульфоксид, який має здатність проникати через біо-

логічні мембрани, реалізувати свої специфічні ефекти (протизапальні, антипіретичні, анагетичні, антисептичні, фібринолітичні) та посилювати проникнення лікарських засобів [13]. Диметилсульфоксид як розчинник входить у склад ін'єкційного препарату «Тетлонг - 250» та забезпечує ультракристалічну структуру препарату в тканинах. Для забезпечення пролонгованості дії налтрексону та зменшення токсичності розчинника та препарату в цілому використовувались дозволені ДФ комплексоутворюючі полімери неспецифічної дії: полівініловий спирт, полівінілпіролідон, полісахариди тощо [2,12]. Одержання препарату проводили за спеціальною схемою змішування інгредієнтів при забезпеченні температурного режиму.

Були проведені попередні лабораторні дослідження фармакосумісності компонентів препарату та попередня оцінка пролонгованості дії.

Для дослідження кінетики вивільнення налтрексону з пролонгованої форми нами було обрано просту модель фізіологічної мембрани. В експерименті використовували дозволу ДФ целофанову плівку марки В – 8079, ДОСТ-7730-79. Кількісне визначення діючої речовини, яка дифундувала в фізіологічний розчин через мембрану при температурі 37 °С і постійному перемішуванні контролювалось протягом місяця методом УФ-спектроскопії [6,15]. Діюча речовина має характерний пік поглинання при довжині хвилі в межах 280-285 нм, який зберігається в пролонгованих препаратах з незначним зсувом і спостерігається у фізіологічному розчині після проходження через мембрану. Одержані результати показали, що при відповідному підборі пролонгаторів діюча речовина вивільняється з пролонгованого препарату протягом місяця, на відміну від звичайної форми, яка діє протягом 24-48 годин.

Для перевірки токсичності обраного розчинника були проведені дослідження гострої токсичності на зародках прісноводної кісткової риби

в'юна (*Misgurnus fossilis L*), які отримували і запліднювали за методикою Нейфаха [1, 7, 3, 9]. Розвиток зародків у фізіологічному розчині з ДМСО в концентрації $5 \cdot 10^{-6}$ мг/мл на початкових етапах розвитку (ембріональній стадії) візуально не відрізнявся від контрольного. Після утворення личинки прослідковувались морфологічні аномалії, а саме деформація кінцівки хвостової частини тіла, що проявилась на десятий день розвитку личинки. При сумісному застосуванні ДМСО та біологічно активних полімерів ця патологічна дія не проявлялась.

Таким чином, був запропонований пролонгований комплексний препарат «два в одному» ін'єкційного дисульфіраму і налтрексону «Налтетлонг» у лікарській формі розчину для ін'єкцій.

Проведені доклінічні дослідження показали помірну токсичність препарату «Налтетлонг» (LD_{50} препарату складає 58,0 мг/кг, що відповідає III класу токсичності), не вищу, ніж у референтних препаратів. Згідно з доклінічними дослідженнями в дозі 1/60 від LD_{50} змін внутрішніх органів не спостерігалось, в дозі 1/6 від LD_{50} у самок збільшувалась абсолютна і відносна маса печінки, але морфологічних змін при мікроскопіюванні не спостерігалось, що свідчить про дозозалежні токсичні ефекти препарату. Зареєстровані при проведенні тесту двох поїлок зміни кількісних показників добровільного орального споживання свідчать про те, що застосування налтетлонгу у щурів із психічною залежністю від морфіну зменшує потяг до наркотика. Одержані дані вказують на те, що налтетлонг більшою мірою, ніж дисульфірам, зменшує споживання етилового спирту у щурів з експериментальним алкоголізмом на стадії психічної залежності [10].

Висновки. Результати експериментальних досліджень дозволяють рекомендувати проведення клінічних досліджень налтетлонгу як засобу протирецидивної терапії у хворих на опійну наркоманію та хронічний алкоголізм.

Література

1. Белоусов Л.В., Дабяган Н.В., Чунаева М.З. Пособие к большому практикуму по эмбриологии. – М., Изд-во МГУ, 1990. – Ч.1 – 104 с.
2. Грицкова И.А., Кедик С.А., Януль Н.А. // Полимеры в технологии лекарственных препаратов. – М.: 2002. – 345 с.
3. Гойда О.А. Биофизические аспекты раннего онтогенеза животных. – К.: Наук. думка, 1993. – 224 с.
4. Департамент здравоохранения г. Москвы, Московский НПЦ профилактики наркоманий «Отчет о результатах контролируемого клинического испытания препарата Антаксон фармацевтической компании «Замбон Групп» (Италия) в комплексном лечении больных

- алкогольной зависимостью». – Москва, 2004. – С. 2.
5. Иванец Н.Н., Анохина .П., Винникова М.А. Новая пролонгированная лекарственная форма налтрексона в комплексной терапии больных с зависимостью от опиатов // Вопр. наркологии. – 2005. – № 3. – С. 3-13.
6. Кивман Г.Я., Рудзит Е.А., Яковлев В.П. // Фармакокинетика химиофармацевтических препаратов. – М: Медицина, 1982. – 255 с.
7. Костомарова А.А. Вьюн *Misgurnus fossilis* // В кн.: Объекты биологии развития. – М.: Наука, 1975. – С. 308-323.
8. М. Д. Машковский «Лекарственные средства» 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.:ООО «Издательство

Новая Волна», 2005. – 1200 с.

9. Нейфах А.А. Молекулярная биология процессов развития. – М.: Наука, 1977. – 311 с.

10. Отчет о научно-исследовательской работе «Доклиническое изучение токсичности и специфической активности препарата Налтетлонг»// Академия медицинских наук Украины ГП «Институт геронтологии». – К., 2008. – 68 с.

11. Пішель В.Я. Диференційована терапія з метою усунення опійного абстинентного синдрому//Архів психіатрії. – 2002 – № 2 (29).– С. 64-69.

12. Платэ Н.А., Васильев А.Е. // Физиологически активные полимеры. – М.: Химия, 1986. – 294 с.

13. Пояснювальна записка по проекту тимчасової фармакопейної статті на розчин димексиду 30 % для ін'єкцій // Державна Фармакопея України, 2001.

14. Сиволап Ю.П., Савченко В.А. // Фармакотерапия в наркологии. – М.: Медицина, 2000. – 352 с.

15. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Флоров В.А. // Фармакокинетика. – М.: Медицина, 1980. – 359 с.

16. Собетов Б.Г. Експериментальне обґрунтування терапії опійної залежності препаратом «Тетлонг - 250» // Заключний звіт в Фармакологічний комітет МОЗ України. – 1995-1999 р. 7 с.

17. Фармакологія: Підручник / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов та ін.; за ред. І.С. Чекмана. – К.: Вища шк., 2001. – 598 с.

18. Ivanets N.N. New approaches to treatment of pathological craving for psychoactive substances // Europ. Neuropsychopharmacology. – 2005. – V. 15, Suppl. 2 – P. 99.

19. Lesch O.M. Treatment of addiction // Europ. Neuropsychopharmacology. – 2005. – V. 15, Suppl. 2 – P. 99.

РАЗРАБОТКА ОТЕЧЕСТВЕННОГО КОМБИНИРОВАННОГО ИНЪЕКЦИОННОГО ПРОЛОНГА ДИСУЛЬФИРАМА И НАЛТРЕКСОНА «ДВА В ОДНОМ» ПРОТИВОНАРКОТИЧЕСКОГО И ПРОТИВОАЛКОГОЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

¹Б.Г. Собетов, ²Е.В. Шияненко, ³Н.Л. Заярнюк, ³В.П. Новиков

¹ПП «Собетик»

²ТОО Фарма Лайф

³Национальный университет «Львовская политехника»

Резюме: разработан новый пролонгированный комбинированный препарат, включающий налтрексон и дисульфирам, в лекарственной форме раствора для инъекций, с использованием специального растворителя и биodeградебельных полимеров в качестве пролонгаторов. Результаты лабораторного и доклинического изучения токсичности и специфической активности комбинированного препарата «Налтетлонг» свидетельствуют о выраженной фармакологической активности и умеренной токсичности препарата и позволяют рекомендовать проведение клинических испытаний «Налтетлонга» в качестве средства лечения и реабилитации больных с разными зависимостями.

Ключевые слова: синдром алкогольной и наркотической зависимости, пролонг (препарат пролонгированного действия), налтрексон, дисульфирам.

DEVELOPMENT OF THE DOMESTIC COMBINED PROLOGUES OF DISULFIRAM AND NALTREXON «TWO IN ONE» WITH ANTINARCOTICS AND ANTIALCOHOLIC ACTIVITY

¹B. Sobetov, ²Ye. Sheyanenko, ³N. Zayarnyuk, ³V. Novikov

¹Co «Sobetic»

²Co Ltd Pharma Life

³National University «Lviv Politechnic»

Summary: new prolonged injections combined preparation of naltrexon and disulfiram with using a special solvent and a biodegradable polymer as a prolonger have obtained. Findings of laboratory and preclinical study of and specific activity indicative of moderate toxicity and strong leaning pharmacological activity of this preparation Naltetlong, which advises to do clinical investigation of Naltetlong and makes it possible to increase the effectiveness of therapy and rehabilitation of patients with deferent dependens.

Key words: drug- and alcoholic dependence, prolonged pharmaceutical form, naltrexon, disulfiram.