

# Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2005

Г. В. Раменская, Е. В. Ших, А. П. Арзамасцев, В. Г. Кукес

## ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НОВОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ФОРМЫ НАЛТРЕКСОНА — ДЕПО-ТАБЛЕТОК “ПРОДЕТОКСОН”

ММА им. И. М. Сеченова,  
ПЛ ЛС РАМН, Москва

Разработана высокочувствительная методика ВЭЖХ анализа налтрексона и его активного метаболита 6-β-налтрексона в плазме крови больных наркоманией. Определены уровни концентрации налтрексона и 6-β-налтрексона в плазме крови больных наркоманией после подкожной имплантации депо-таблеток Продетоксон.

Интенсивное изучение в последние годы антагонистов опиоидных рецепторов способствовало появлению новых подходов к лечению наркомании. Одним из перспективных препаратов данной группы является налтрексон. Фармакодинамические и фармакокинетические свойства налтрексона характеризуют его как активного конкурентного антагониста опиатных рецепторов. После приема внутрь налтрексон быстро всасывается из ЖКТ; у большинства пациентов пик концентрации отмечается через час после введения препарата. В организме налтрексон быстро метаболизируется с образованием основного активного метаболита 6-β-налтрексона (рис. 1). Средняя концентрация налтрексона в плазме крови после перорального приема 100 мг составляет 18 нг/мл, а его метаболита 6-β-налтрексона 160 нг/мл. Выводится препарат и его метаболиты в основном с мочой. Препарат и его метаболиты не кумулируют при курсовом приеме. Важной особенностью препарата является отсутствие привыкания к его антагонистическому действию в течение года и более при его регулярном применении. Зарубежный опыт использования налтрексона свидетельствует о его высокой эффективности и хорошей пере-

лита 6-β-налтрексона (рис. 1). Средняя концентрация налтрексона в плазме крови после перорального приема 100 мг составляет 18 нг/мл, а его метаболита 6-β-налтрексона 160 нг/мл. Выводится препарат и его метаболиты в основном с мочой. Препарат и его метаболиты не кумулируют при курсовом приеме. Важной особенностью препарата является отсутствие привыкания к его антагонистическому действию в течение года и более при его регулярном применении. Зарубежный опыт использования налтрексона свидетельствует о его высокой эффективности и хорошей пере-

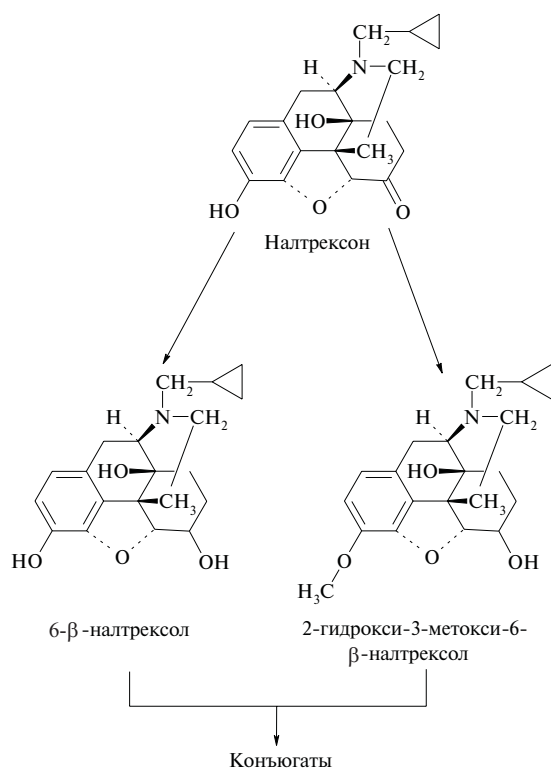


Рис. 1. Метаболизм налтрексона.

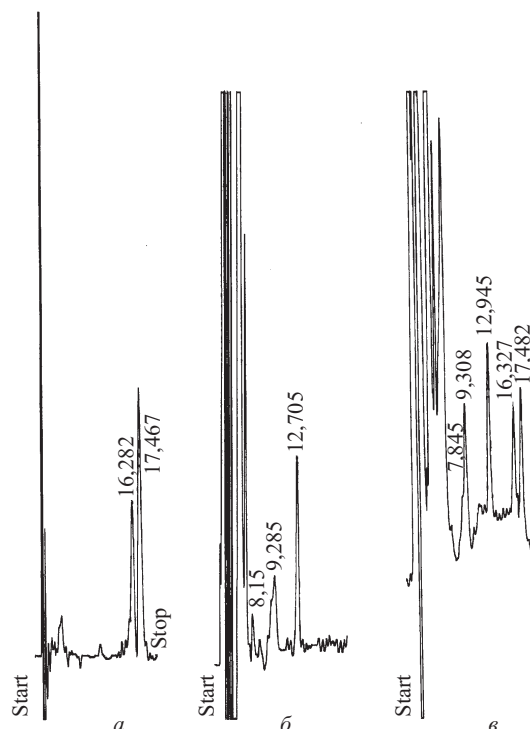


Рис. 2. Хроматограмма стандартного раствора налтрексона и его метаболита (а), “чистой” плазмы (б) и плазмы, содержащей налтрексон и его метаболит (в).

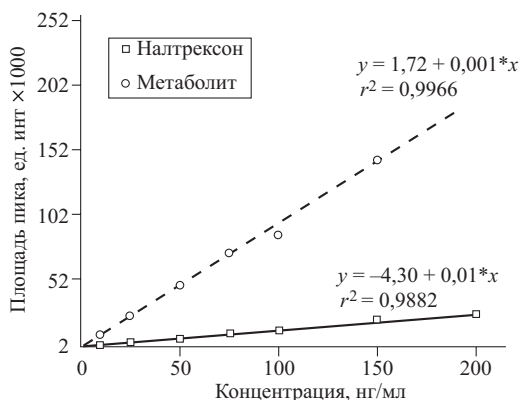


Рис. 3. Калибровочный график количественного определения налтрексона и его метаболита в плазме крови.

носимости. Накопленные сведения позволяют предполагать, что использование налтрексона может быть расширено, в том числе для лечения героиновых наркоманий, осложненных алкоголизмом; для лечения полинаркоманий [1 – 5].

На АОЗТ “НПК ЭХО” совместно с ЗАО “Феделити Капитал”, Россия, был создан препарат Продетоксон, представляющий собой депо-таблетки для подкожной имплантации, содержащие 1,0 г налтрексона. В рамках клинических испытаний данного препарата необходимо было изучить динамику концентрации налтрексона и его активного метаболита в течение всего периода имплантации (2 месяца), что и составило цель нашей работы.

#### Материалы и методы

В работе использовали систему ВЭЖХ, состоящую из изократического насоса высокого давления “Gilson”, инжектора Rheodyne с петлёй ввода на 100 мкл, ультрафиолетового детектора “Gilson” и интегратора “Shimadzu”. Анализ проводили на колонке Supelco LC-18-DB 5мкм; 4,6 · 150 мм. Для изолирования определяемых соединений из плазмы крови использовали патроны Oasis® MAX, фирмы “Waters”. Все реактивы были качества “для ВЭЖХ”.

Статистическую обработку полученных результатов проводили по требованиям ГФ XI с помощью программы systat w5.

У 60 больных наркоманией (все мужчины) проводили определение концентрации налтрексона и его активного метаболита 6-β-налтрексола после подкожной имплантации депо-таблеток Продетоксон (производитель АОЗТ “НПК ЭХО” совместно с ЗАО “Феделити Капитал”, Россия), содержащих 1,0 г налтрексона.

#### Хроматографические характеристики метода анализа

Препарат	<i>t</i> , мин	<i>k'</i>	<i>N</i>	<i>α</i>	<i>R</i>
Налтрексон	17,5 ± 0,2	16,5	3763	1,1	0,3
6-β-налтрексол	16,3 ± 0,2	15,3	2805		

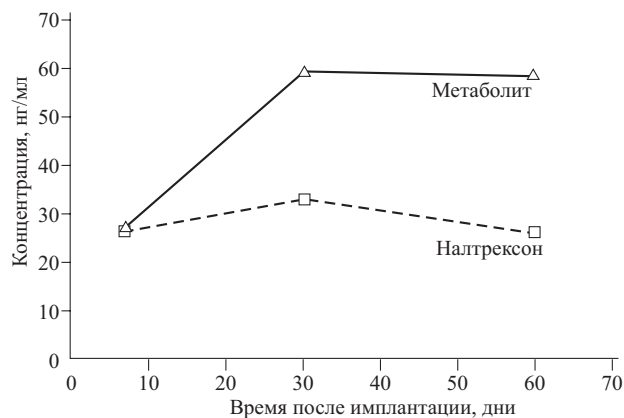


Рис. 4. Усредненные значения концентрации налтрексона и 6-β-налтрексола в плазме крови пациентов после имплантации препарата Продетоксон.

Возраст пациентов составлял 20 – 34 года (в среднем 26,4 года), вес — 60 – 90 кг (в среднем 72,7 кг), рост — 167 – 190 см (в среднем 174,5 см). У всех испытуемых проводили отбор проб крови через 1 неделю, 1 и 2 месяца после введения препарата Продетоксон. Отбор проб крови проводили в утренние часы (9 – 11 часов утра). Кровь в количестве 5 – 7 мл отбирали из локтевой вены в гепаринизированные пробирки, центрифугировали, отбирали плазму крови, замораживали и хранили при –35 °С до анализа.

#### Результаты и их обсуждение

При выборе условий разделения были использованы различные колонки и составы подвижных фаз. Оптимальными были признаны следующие условия хроматографирования: аналитическая длина волны 214 нм; колонка Supelco LC-18-DB 5мкм, 4,6 · 150 мм; подвижная фаза состава ацетонитрил – ацетатный буфер (рН 5,0) в соотношении 95:5; скорость элюирования 1,5 мл/мин. Мобильную фазу перед использованием дегазировали под вакуумом.

Выделение налтрексона и 6-β-налтрексола из плазмы крови проводили методом твердо-фазной экстракции с помощью патронов Oasis® MAX, фирмы “Waters”. Перед анализом патроны промывали 1 мл метанола и 1 мл дистиллированной воды. Затем 1 мл плазмы пропускали через патроны, которые затем промывали 1 мл 5 % раствора метанола в 2 % NH<sub>4</sub>OH и 1 мл 20 % раствора метанола в 2 % NH<sub>4</sub>OH. Далее пропускали 500 мкл 25 % раствора метанола в 2 % CH<sub>3</sub>COOH, который собирали в колбы для упаривания, нагревали 45 мин при 70 °С и аликвоту (100 мкл) наносили на колонку хроматографа.

Хроматографические характеристики представленной методики совместного определения налтрексона и его активного метаболита представлены в таблице, а образцы хроматограмм на рис. 2. Как видно из представленных данных, в указанных условиях наблюдается полное разделение пиков определяемых веществ в

плазме крови, а также их отделение от пиков соэкстрактивных веществ.

Количественное определение изучаемых соединений в плазме крови проводили методом абсолютной калибровки. Калибровочные графики представлены на рис. 3. Предел детектирования налтрексона и его активного метаболита составил 5 нг/мл, предел количественного определения 7 нг/мл.

Для оценки точности и воспроизводимости методики количественного определения налтрексона и его активного метаболита в плазме крови были рассчитаны метрологические характеристики по результатам 6 параллельных измерений трех концентраций определяемых веществ. Точность разработанных методик составила: для налтрексона — 7 %; для метаболита — 8 %.

Описанная методика была использована для определения концентрации в плазме крови больных наркоманией после подкожной имплантации препарата Продетоксон.

Усредненные значения концентраций налтрексона и 6-β-налтрексола в плазме крови испытуемых представлены на рис. 4. При анализе полученных значений

концентраций налтрексона и его метаболита был отмечен значительный разброс индивидуальных значений (CV до 89 %). Полученные данные характеризуют длительное нахождение налтрексона и его активного метаболита в плазме крови пациентов после введения препарата Продетоксон. При этом показано, что через 2 месяца после введения препарата Продетоксон налтрексон и его активный метаболит 6-β-налтрексол определяются в плазме крови пациентов в достаточном количестве.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. М. Булаев, *ВИНИТИ, Итоги науки. Фармакология*, Т. 13, сс. 101 – 184 (1982).
2. B. J. Berg, H. M. Pettinati, J. R. Volpicelli, *Drug Safety*, **4**, 272 – 282 (1996).
3. T. Reisine, G. Pasternak, in: *Pharmacological basis of therapies*, Goodman & Gilman, New York (1995), pp. 521 – 564.
4. R. M. Swift, *J. Clin. Psychiatry*, **56**, 24 – 29 (1995).
5. J. R. Volpicelli, et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, **49**, 876 – 880 (1992).

Поступила 30.10.03.

## PHARMACOKINETIC STUDY OF THE NEW DOMESTIC PROLONGED FORM NALTREXONE — DEPO-TABLETS “PRODETOXON”

G. V. Ramenskaya, E. V. Shich, A. P. Arzamashev, V. G. Kukes

Sechenov Moscow Medical Academy, Problem laboratory of drugs of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The highly sensitive technique of HPLC-analysis of naltrexone and its active metabolite – 6-b-naltrexol in a blood plasma of the patients with drug addiction has been designed. The levels of concentration naltrexone and 6-b-naltrexol in a blood plasma after a hypodermic implantation of depo – tablets prodetoxon have been determined.