

Е. А. Петрова, С. А. Кедик, К. В. Алексеев, Е. В. Блынская,
А. В. Панов, В. В. Суслов, Н. В. Тихонова

ИЗУЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ МИКРОИНКАПСУЛИРОВАНИЯ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ФОРМЫ НАЛТРЕКСОНА

ЗАО "Институт фармацевтических технологий", 119571 Москва, пр-т Вернадского, 86,
e-mail: elizaweta_@mail.ru

Установлены зависимости показателей качества микросфер налтрексона на основе сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) от параметров процесса микроинкапсулирования. Доказано совпадение профилей высвобождения Вивитрола и разработанной лекарственной формы налтрексона с референсными значениями Вивитрола. Полученные результаты представляют научный интерес и могут быть использованы при разработке технологии получения дженерикового препарата Вивитрола.

Ключевые слова: налтрексон; микросферы; сополимер молочной и гликолевой кислот (PLGA).

Терапия алкогольной зависимости в настоящее время является актуальной проблемой, которой уделяется приоритетное внимание. Это связано с масштабами распространенности злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости в России. Современные подходы к лечению алкогольной зависимости строятся на принципах комплексности, дифференцированности и патогенетической обоснованности применения тех или иных лекарственных средств [1].

Наибольший интерес в этом направлении представляет группа блокаторов опиатных рецепторов. Представителем данной группы является налтрексон (рисунк).

Налтрексон является антагонистом наркотических анальгетиков. Наибольшее сродство налтрексон имеет к мю- и каппа-рецепторам. При алкоголизме связывается с опиоидными рецепторами и блокирует эффекты эндорфинов. Несмотря на существование достаточного количества данных об эффективности налтрексона, его клиническое применение ограничено, что, в частности, связано с непредсказуемостью его эффекта. Одной из причин непредсказуемости эффекта налтрексона является несоблюдение пациентами режима приема препарата, который необходимо употреблять ежедневно. Данная проблема характерна и для других препаратов, принимаемых по подобной схеме [2].

Для решения этой проблемы разработан препарат налтрексона с пролонгированным высвобождением — Вивитрол — лекарственная форма налтрексона, предназначенная для внутримышечного введения. В качестве системы доставки используют полимерные мик-

росферы, которые позволяют поддерживать терапевтическую концентрацию налтрексона в крови на определенном уровне, избегая колебаний концентраций, приводящих к уменьшению терапевтического действия и возникновению нежелательных явлений.

Препарат вводится 1 раз в месяц, длительность проявления фармакологического эффекта составляет 4 недели. Вивитрол имеет относительно плавный фармакокинетический профиль с небольшими флуктуациями в течение дня или без них. Вивитрол одобрен для клинического применения и утвержден Администрацией США по продуктам питания и лекарственным средствам (FDA) для лечения алкогольной зависимости в 2006 г. [3].

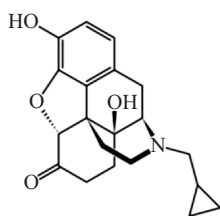
Цель настоящей работы — изучение параметров процесса микроинкапсулирования налтрексона при получении дженериковой лекарственной формы с пролонгированным высвобождением.

Экспериментальная часть

В исследовании использовались субстанция налтрексона производства фирмы Cilag AG (Швейцария); сополимер молочной и гликолевой кислот (PLGA,75:25) фирмы Evonik Industries (Германия); стабилизаторы устойчивости микросфер: метилцеллюлоза водорастворимая (МЦ) SM-100 фирмы Schin Etsu (Япония); поливиниловый спирт (ПВС ММ=40000) фирмы Chang Chun Petrochemical co. Ltd (Тайвань); растворители — хлористый метилен фирмы "Компонент-Реактив" (Россия), бензиловый спирт фирмы Aldrich (США), этилацетат фирмы Aldrich (США), ацетон фирмы Aldrich (США).

В качестве перемешивающего устройства применяли ультразвуковой диспергатор Ultrasonic Processor (Cole-Parmer Instruments 750 Вт, США), гомогенизатор (Heidolph DIAX 900, Германия) и лопастную мешалку (Экрос, Россия).

Лекарственную форму описывали по следующим показателям качества: размер микросфер (метод лазерной дифракции), эффективность включения налтрек-



Структурная формула налтрексона

Критические параметры, определяющие характеристики микросфер

Характеристика частиц	Критические параметры, влияющие на характеристики микросфер
Размер	Концентрация полимера в органической фазе, состав органической фазы, соотношение фаз, тип и концентрация стабилизатора, температурный режим, тип и длительность механического воздействия
Степень включения	Количество загружаемого ЛВ, состав органической фазы
Высвобождение ЛВ из микросфер	Молекулярная масса полимера, концентрация полимера в органической фазе, количество загружаемого ЛВ, состав органической фазы, соотношение фаз, тип и концентрация стабилизатора, температурный режим, тип и продолжительность механического воздействия

Таблица 2

Изучение влияния параметров процесса на характеристики микросфер налтрексона

Характеристики микросфер	Параметры процесса
Размер частиц	Тип механического воздействия; объем внешней фазы, концентрация сополимера в органической фазе; вид и концентрация стабилизатора
Эффективность включения субстанции	Количество загружаемого налтрексона; вид органического растворителя и его метод удаления

Таблица 3

Зависимость размера микросфер налтрексона от типа механического воздействия на эмульсию

Параметр	Тип перемешивания		
	Гомогенизатор	Ультразвуковой диспергатор	Лопастная мешалка
Скорость вращения, об/мин	6500	-	400
Мощность, %	-	60	-
Время обработки, мин	3	3	3
Размер частиц, мкм	10 ± 1	5 ± 1	61 ± 2

Таблица 4

Зависимость размера микросфер налтрексона от объема внешней фазы

Объем внешней фазы, %, об./об.	Размер частиц, мкм
33,0	16 ± 1
66,5	21 ± 2
86,9	38 ± 2
96,7	57 ± 2
98,3	70 ± 2

Таблица 5

Зависимость размера микросфер налтрексона от концентрации сополимера

Концентрация PLGA, % масс./об.	Размер частиц, мкм
2,14	3,96 ± 1
4,16	7 ± 1
13,27	22,8 ± 2
22,39	50 ± 2
34,1	65,8 ± 2

сона в полимерные микросферы (метод ВЭЖХ), содержание остаточного органического растворителя (метод ГЖХ) и параметры высвобождения (метод УФ-спектрофотометрии).

Субстанция налтрексона очень легко растворима в хлороформе и практически не растворима в воде. Наиболее эффективным методом микроинкапсулирования гидрофобных лекарственных веществ в полимерные частицы является метод одностадийного эмульгирования путем образования эмульсии масло/вода.

PLGA и налтрексона основание растворяли в органическом растворителе. Параллельно готовили внешнюю водную фазу, содержащую метилцеллюлозу и поливиниловый спирт. Основной стадией процесса является получение эмульсии типа масло в воде: органическая фаза эмульгируется в водном растворе стабилизаторов.

Органический растворитель удаляли из эмульсии либо упариванием при повышенных температурах, либо экстракцией в большом количестве воды, при этом образовывались плотные микросферы. Скорость удаления растворителя влияет на конечную морфологию микросфер. Изменение температуры среды и па-

раметров растворимости сополимера и растворителя приводило к изменениям скорости удаления растворителя.

Далее микросферы промывали, отделяли от промывных вод центрифугированием, полученный фугат лиофилизировали (температура конденсатора — 50 °С, разряжение 0,1 мБар, продолжительность сушки — 5 сут).

На морфологию получаемых микросфер влияли параметры процесса микроинкапсулирования, а, следовательно, и на скорость высвобождения лекарственного вещества (ЛВ) и срок их пролонгированного действия.

В табл. 1 приведены параметры, влияющие на морфологию микросфер и характер высвобождения.

Результаты и их обсуждение

Для характеристики налтрексона, микроинкапсулированного в полимерные микросферы, разработаны специфические методики, оценивающие помимо общих фармакопейных показателей качества субстанции

Зависимость размера микросфер налтрексона от вида и концентрации стабилизатора частиц

Концентрация стабилизатора, %	Стабилизатор			
	ПВС	МЦ	Lutrol F68, мкм	ПВС и МЦ, мкм
0,5	Агломерация	Агломерация	30 ± 2	80 ± 3, агломерация
1	75 ± 3 мкм, агломерация	Агломерация	20 ± 1	75 ± 3, агломерация
2	60 ± 2 мкм, агломерация	39,1 ± 2 мкм	15 ± 1	50 ± 2

Таблица 7

Зависимость степени включения от количества вводимого налтрексона основания

Соотношение налтрексон: PLGA	Степень включения, %
1:2	73,8 ± 5
1:1,5	50 ± 2
1:1,2	56 ± 2
1:1	81 ± 5
1:0.75	58,1 ± 2

Таблица 8

Зависимость степени включения от вида органического растворителя

Органический растворитель	Степень включения, %
Хлористый метилен	81 ± 5
Бензиловый спирт	60 ± 2
Этилацетат	60 ± 2
Ацетон	40 ± 2

Таблица 9

Зависимость степени включения от метода удаления органического растворителя

Метод удаления	Выпаривание	Экстракция
Степень включения, %	70 ± 5	81 ± 5
Содержание остаточного органического растворителя, %	2	1,5

параметры микросфер, включая размер частиц и высвобождения ЛВ.

Исследовали влияние различных факторов на такие показатели, как размер частиц и эффективность включения субстанции ЛВ (табл. 2).

Факторы, влияющие на размер микросфер налтрексона. Размер микросфер налтрексона является одним из главных показателей качества препарата, т.к. суспензия препарата должна проходить через иглу плавно с небольшим сопротивлением или без сопротивления.

С целью получения препарата, удовлетворяющего вышеизложенному требованию, исследовали зависимость размера микросфер, полученных по представленной выше технологии, от типа механического воздействия на эмульсию (при соблюдении прочих условий постоянными).

Таблица 10

Налтрексон пролонгированного действия

Соединение	Количество, г
Налтрексон	0,380
PLGA (75:25)	0,620
Поливиниловый спирт	0,009
Метилцеллюлоза	0,015

Из приведенных в табл. 3 результатов видно, что размер микросфер и скорость перемешивания находятся в обратной зависимости. Большой размер микросфер можно получить при механическом воздействии на эмульсию с помощью лопастной мешалки, а наименьший — с использованием ультразвукового диспергатора.

Следующий фактор, определяющий размер микросфер, — объем внешней фазы (табл. 4).

Увеличение объема внешней фазы приводит к меньшему дроблению капель внутренней фазы, в результате средний размер сфер увеличивается.

Нами исследована также зависимость размера микросфер от концентрации раствора PLGA (табл. 5).

С увеличением концентрации раствора сополимера увеличивается размер микросфер. Оптимальная концентрация PLGA составила 22,39 % (масса/объем), при которой микросферы имеют размер 50 мкм.

Результаты влияния вида стабилизатора и его концентрации на размер частиц представлены в табл. 6.

Присутствие молекул ПАВ стабилизирует эмульсию микрокапель и предотвращает слипание их друг с другом. Для эффективной стабилизации молекулы

Таблица 11

Профили высвобождения налтрексона из микросфер

День	Высвобождение, %		
	Референсные значения (Вивитрол)	Вивитрол	Разработанная лекарственная форма налтрексона
1	не более 3,5 %	3,33 ± 1	2,7 ± 1
7	не менее 14 % и не более 42 %	40,6 ± 2	25,6 ± 1
14	не менее 35 % и не более 65 %	55,2 ± 2	43,4 ± 2
28	не менее 65 % и не более 95 %	65,5 ± 3	69,7 ± 3

ПАВ должны покрывать всю межфазную поверхность между органической и водной фазой.

Гидрофильный коллоид обладает агрегативной и термодинамической активностью, его дисперсная фаза связывает значительные количества воды и образует вокруг частиц развитую сольватную (гидратную) оболочку, от нее и заряда на поверхности частиц зависит стабильность эмульсии.

Как видно из табл. 6, при увеличении концентрации стабилизатора размер сфер уменьшается из-за усиления стабилизации на границе раздела фаз.

При использовании ПВС в качестве стабилизатора происходит формирование недостаточно стабильных частиц, образующих агрегаты. Эту проблему решает использование в качестве стабилизатора смеси ПВС с метилцеллюлозой, в результате формируются устойчивые к агрегации частицы нужного размера.

Факторы, влияющие на степень включения налтрексона в полимерные микросферы. Результаты исследования влияния количества вводимого налтрексона основания на эффективность включения представлены в табл. 7.

Максимальная степень включения достигнута при соотношении налтрексон : PLGA, равном 1:1. При дальнейшем увеличении концентрации включаемого ЛВ по отношению к сополимеру увеличения степени включения не происходит.

В табл. 8 и 9 приведена зависимость степени включения от вида органического растворителя и метода его удаления.

Исходя из физико-химических свойств налтрексона (растворимость в органических растворителях), оптимальная степень включения получена при использовании хлористого метилена в качестве органического растворителя.

Исходя из полученных данных, наиболее эффективным методом удаления органического растворителя является экстракция.

С учётом всех вышеизложенных зависимостей предложена рецептура микросфер на основе сополи-

мера молочной и гликолевой кислот (75:25) с размером частиц 40 – 60 мкм и степенью включения налтрексона до $85 \pm 5\%$ (табл. 10).

По полученным экспериментальным данным выбран состав и технология получения микросфер налтрексона. В качестве оптимального растворителя предложен хлористый метилен, так как при его использовании достигается самая высокая степень включения налтрексона. Соотношение сополимер : ЛВ, при котором удается получить микросферы с самыми оптимальными характеристиками, составило 1:1.

Важным показателем, подтверждающим подобие полученного нами препарата и Вивитрола, является профиль высвобождения налтрексона [4]. Проведено сравнение профиля высвобождения одной из полученных серий микросфер налтрексона и препарата “Вивитрол” (табл. 11).

Из табл. 11 видно, что параметры высвобождения оригинального препарата и разработанного дженерика совпадают с референсными значениями.

Таким образом, изучено влияние типа механического воздействия, объема внешней фазы, концентрации сополимера в органической фазе, вида и концентрации стабилизатора, количества загружаемого налтрексона, вида органического растворителя и его метод удаления на показатели качества микросфер налтрексона на основе сополимера молочной и гликолевой кислот (75:25).

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Н. Иванец, И. П. Анохина, М. А. Винникова и др., *Вопр. наркологии*, № 1, 9 – 17 (2003).
2. И. А. Рубченко, Н. И. Шибанова, Н. И. Баранова, А. М. Крылова, *Матер. междунар. научно-практич. конф. “Современные проблемы наркологии”*, Москва (2002), с. 46.
3. J. D. Dunbar and R. Z. Turncliff, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 480 – 490 (2006).
4. R. T. Bartus and D. F. Emerich, *Neuropsychopharmacology*, 1973 – 1982 (2003).

Поступила 28.12.12

INFLUENCE OF MICROENCAPSULATION PROCESS PARAMETERS ON THE TECHNOLOGY OF NALTREXONE PROLONGED RELEASE DOSAGE FORM

E. A. Petrova*, S. A. Kedik, K. V. Alekseev, E. V. Blynskaya, A. V. Panov, V. V. Suslov, and N. V. Tikhonova

Institute of Pharmaceutical Technology, Moscow, 119571 Russia
*e-mail: elizaweta@mail.ru

The dependences of quality indices of naltrexone microspheres based on lactic and glycolic acid copolymer (PLGA) on the encapsulation process parameters have been found. It is established that the dissolution profiles of the proposed dosage form of naltrexone coincide with those of the reference drug vivitrol. The obtained results are of basic interest and can be used for developing the technology of vivitrol generics.

Keywords: naltrexone; microspheres, poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA)