

## РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ИНЪЕКЦИОННОГО ПРЕПАРАТА «НАЛВИТРОЛ»

Шняк Е. А.<sup>1,2</sup>, Малкова А. П.<sup>3</sup>

- 1 - ФГБУВО «МИРЭА - Российский технологический университет», кафедра биотехнологии и промышленной фармации, г. Москва  
2 – АО «Институт фармацевтических технологий», г. Москва  
3 - АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий» («ИМБИИТ»), г. Краснознаменск

**Ключевые слова:** налвитрол, вивитрол, налтрексон, доклинические исследования.

**Резюме:** Проведено сравнительное исследование препарата Налвитрол (Порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия, 380 мг (ООО «Компания «Деко»», Россия) и референтного препарата Вивитрол® (Порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия, 380 мг (Алкермес, Инк., США).

**Resume:** Comparative studies of drug Nalvitrole (Powder for preparation of suspension for intramuscular introduction of the prolonged action, 380 mg (LLC "DECO" Company) and reference drug Vivitrol (Powder for preparation of suspension for intramuscular introduction of the prolonged action, 380 mg (Alkermes, Inc., USA.) were conducted.

**Актуальность.** Достаточно высокий уровень заболеваемости алкоголизмом среди населения РФ требует создания эффективных и доступных отечественных лекарственных препаратов. В настоящее время в медицинской практике себя хорошо зарекомендовал пролонгированный инъекционный препарат налтрексона Вивитрол® (Janssen Pharmaceutical Companies by Johnson & Johnson). Основу Вивитрола® составляют микрочастицы биоразлагаемого полимера, содержащие налтрексона основание и обеспечивающие терапевтические концентрации налтрексона в крови больного в течение 28 дней после однократного введения. Широкому применению препарата Вивитрол® в нашей стране препятствует его достаточно высокая стоимость - 15-20 тыс. руб./доза.

В результате проведенных ранее исследований нами был разработан отечественный аналога Вивитрола® препарат Налвитрол и технология его производства, внедренная на ООО «Компания «Деко», Россия [1,2].

**Цель.** Провести доклиническое исследование препарата Налвитрол.

**Задачи.** Изучить острую и субхроническую токсичность, местно-раздражающее действие и эквитоксичность разработанного препарата в сравнении с препаратом Вивитрол®.

**Материал и методы.** Исследования проводили на аутбредных крысах (самцы и самки), полученных из питомника лабораторных животных Филиал «Андреевка» ФГБУ «НЦБМТ» РАМН, и кроликах породы советская шиншилла, питомник лабораторных животных ФГУП ОПХ «Манихино». Животных содержали в барьерных и стандартных помещениях, рекомендуемых для содержания грызунов [3,4]. Все манипуляции с животными проводили согласно правилам, принятым

Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследований и других научных целей [5].

В качестве тестируемого препарата в исследовании использовали «Налвитрол, порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия, 380 мг» (серия 11216, срок годности до 01.2020, ООО «Компания «Деко», Россия). В качестве препарата сравнения использовали «Вивитрол, порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия, 380 мг» (серии FGSK003, срок годности до 03.2019 и FGSK002, срок годности до 01.2019, Алкермес, Инк., США.)

Препараты вводили животным внутримышечно, так как данный путь введения соответствует способу применения препаратов в клинической практике. Инъекции проводили в мышцу бедра с помощью шприцов. Объемы для введения рассчитывали на основании данных массы тела животных, зафиксированных перед введением.

Контрольным животным внутримышечно вводили стерильный раствор натрия хлорида 0,9% (ОАО Научно-производственный концерн «ЭСКОМ», срок годности до 04.2018).

Острую токсичность оценивали на крысах (самцах и самках), 6 групп по 5 животных. Вводимая доза была определена экспериментально на основании результатов введения препаратов в максимально возможном объеме (5 мл). Введенную дозу рассчитывали для каждого животного согласно данным взвешивания. Контрольным животным вводили 5 мл раствора натрия хлорида.

Сравнение токсичности нового препарата Налвитрол и зарегистрированного препарата Вивитрол® в субхроническом эксперименте проводили на кроликах самцах с использованием терапевтической дозы для человека (5,4 мг/кг) и пятикратно увеличенной дозы (27 мг/кг) [6,7]. Тестируемые препараты вводили кроликам (самцам) внутримышечно 4 раза с перерывом между введениями 7 суток в 2-х дозах: 5,4 мг/кг (ТД) и 27 мг/кг (ТДх5).

Местно-раздражающее действие при внутримышечном введении оценивали в субхроническом эксперименте на кроликах. Оценку проводили визуально и по анализу цитогистоархитектоники места введения через 7 суток после последней инъекции у кроликов. После эвтаназии животных у них изымались образцы бедренной мышцы в латеральной наружной поверхности задней конечности.

Для всех полученных количественных значений вычисляли групповое среднее арифметическое (M) и стандартную ошибку среднего (m) [8]. Статистическую достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Достоверным считали различие данных групп при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** При введении тестируемого препарата и препарата сравнения в максимально возможном объеме (5 мл) смертности животных зафиксировано не было, поэтому при оценке острой токсичности тестируемый препарат вводили в максимально возможном объеме, что соответствовало дозам от 879,6 до 1377 мг/кг. В ходе исследования гибели животных и признаков токсичности связанных с действием исследуемых препаратов не наблюдалось. Статистически значимых межгрупповых различий массы тела и ее прироста не наблюдалось. При проведенной на 15 сутки после введения препарата некропсии макроскопических изменений внутренних органов не наблюдалось.

На основании полученных результатов сделано заключение о том, что препараты Налвитрол и Вивитрол® не вызывают смертности при использовании дозы, превышающей максимальную терапевтическую дозу для людей более чем в 255 раз.

Исследование субхронической токсичности проводили с целью установления токсических эффектов при многократном внутримышечном введении препарата Налвитрол в дозах 5,4 мг/кг (ТД) и 27 мг/кг (ТДх5) в сравнении с зарегистрированным препаратом Вивитрол®. Препараты вводили внутримышечно 4 раза с перерывом между введениями 7 суток. В ходе эксперимента гибели животных и признаков токсичности связанных с действием исследуемых препаратов не наблюдалось.

Таким образом, сделано заключение о том, что тестируемый препарат Налвитрол при четырехкратном еженедельном внутримышечном введении кроликам в течение 28 дней является эквитоксичным Вивитролу®, не вызывает токсических эффектов, является безопасным в диапазоне исследуемых доз и может быть рекомендован для клинических исследований.

Местно-раздражающего действия препаратов на основании результатов макро- и микроскопических исследований образцов бедренной мышцы в латеральной наружной поверхности задней конечности не выявлено. В месте введения не было обнаружено образования эритемы, отека, инфильтрата или абсцесса от введения препарата.

**Выводы:** При введении животным препаратов Налвитрол и Вивитрол® в максимальной дозе, равной 1377 мг/кг, что в 255 раза превышает терапевтическую дозу (380 мг), рекомендованную для человека, симптомов интоксикации в процессе исследования не выявлено. При однократном и четырехкратном введении однократной (5,4 мг/кг, по действующему веществу) и пятикратной терапевтической дозы (27 мг/кг, по действующему веществу), препараты не влияют на функциональное состояние важнейших органов и систем организма, что подтверждено результатами патоморфологических исследований. Введение пятикратной дозы исследуемых препаратов Налвитрол и Вивитрол вызвало повышение уровня глюкозы в крови животных. Препараты не обладают местно-раздражающим действием.

Тестируемый препарат Налвитрол является эквитоксичным зарегистрированному лекарственному препарату Вивитрол®, безопасным в диапазоне исследуемых доз и может быть рекомендован для клинических исследований.

### Литература

1. Кедик С.А., Омельченко О.А., Суслов В.В., Шняк Е.А. Разработка способа получения налтрексона основания, инкапсулированного в полимерные микрочастицы // Научно-производственный журнал «Разработка и регистрация лекарственных средств». - 2018. - №1 (22). - С. 32-35.
2. Петрова Е.А., Кедик С.А., Алексеев К.В., Блынская Е.В., Панов А.В., Суслов В.В., Тихонова Н.В. Изучение параметров микроинкапсулирования при получении пролонгированной формы налтрексона // Химико-фармацевтический журнал. - 2014. - Т. 48 (1). - С. 50-53.
3. National Research Council. 2011. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition. Washington, DC: The National Academies Press.

4. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами : ГОСТ 33216-2014.
5. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123) Strasbourg, 1986.
6. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под общ. ред. д. м. н. А. Н. Миронова. — М., 2012. — С. 536.
7. Гуськова Т. А. Токсикология лекарственных средств / Т. А. Гуськова. — М.: Издательский дом «Русский врач», 2003. — С.154.
8. Основы статистического анализа в медицине: учебное пособие / В.И. Чернов, И.Э. Есауленко, С.Н. Семенов, Н.П. Сереженко. - Воронеж, 2003. - С. 113.