

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-37-47>
УДК 615.072



Обзорная статья/Review article

Подходы к разработке препарата низкодозированного налтрексона в форме спрея назального (обзор)

Ю. М. Домнина^{1,2*}, В. В. Суслов^{1,2}, С. А. Кедик^{1,2}, П. О. Волкова¹

1 – ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (РТУ МИРЭА), 119571, Россия, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 86
2 – АО «Институт фармацевтических технологий» (АО «ИФТ»), 121353, Россия, г. Москва, Сколковское шоссе, д. 21, офис 1

*Контактное лицо: Домнина Юлия Михайловна. E-mail: domnina.yulia@mail.ru

ORCID: Ю. М. Домнина – <https://orcid.org/0000-0002-2745-9431>; В. В. Суслов – <https://orcid.org/0000-0002-9578-2492>; С. А. Кедик – <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>;
П. О. Волкова – <https://orcid.org/0000-0002-4614-6983>.

Статья поступила: 03.11.2020. Статья принята в печать: 10.12.2020. Статья опубликована: 25.02.2021

Резюме

Введение. Налтрексона гидрохлорид относится к антагонистам μ -опиоидных рецепторов и широко применяется для лечения алкогольной и наркотической зависимостей в пероральной дозе 50 мг/сут. Также он является блоком других рецепторов – опиоидного фактора роста и толл-подобного рецептора, что особенно проявляется при дозах 1,5–5 мг/сут и позволяет использовать его для лечения заболеваний, связанных различным образом с нарушением иммунитета.

Текст. На сегодняшний день имеется значительное количество данных, свидетельствующих об эффективности налтрексона гидрохлорида, вводимого перорально в дозах от 1,5 до 5,0 мг в сутки, для лечения социально значимых заболеваний, таких как СПИД, онкологические заболевания, аутизм, рассеянный склероз и др. Однако на фармацевтическом рынке до сих пор отсутствует лекарственный препарат, обеспечивающий такие дозы. В связи с тем, что пероральное введение налтрексона сопряжено с его печеночным метаболизмом первого прохода и образованием значительных количеств веществ, способных вызывать побочные нервно-психические эффекты и желудочно-кишечные расстройства, а также возможным взаимодействием налтрексона и его метаболитов с другими лекарственными препаратами, которые в больших количествах применяют при терапии указанных заболеваний, создание парентеральной лекарственной формы является актуальной задачей.

Заключение. В обзоре представлены современные исследования в области применения низкодозированного налтрексона, механизмы его действия и рассмотрены возможные области применения в медицинской практике. Отмечены недостатки перорального применения и рассмотрен альтернативный путь введения – интраназальный. Подходы к разработке готовой лекарственной формы – спрея назального – реализуются при подходе оптимального содержания активного вещества и вспомогательных компонентов препарата. Наиболее перспективно создание препарата на основе термообратимых полимеров с содержанием налтрексона гидрохлорида до 3,0 %.

Ключевые слова: низкие дозы налтрексона, механизм действия, интраназальное введение.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Все авторы осуществляли поиск литературы, принимали участие в ее систематизации и анализе.

Для цитирования: Домнина Ю. М., Суслов В. В., Кедик С. А., Волкова П. О. Подходы к разработке препарата низкодозированного налтрексона в форме спрея назального. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(1):37–47. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-37-47>

Approaches to the Development of a Low-dose Naltrexone Preparation in the Form of a Nasal Spray (Review)

Yuliya M. Domnina^{1,2*}, Vasily V. Suslov^{1,2}, Stanislav A. Kedik^{1,2}, Polina O. Volkova¹

1 – Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "MIREA – Russian Technological University", 86, Vernadsky av., Moscow, 119571, Russia
2 – JSC "Institute of Pharmaceutical Technologies", 21/1, Skolkovskoye highway, Moscow, 121353, Russia

*Corresponding author: Yuliya M. Domnina. E-mail: domnina.yulia@mail.ru

ORCID: Yuliya M. Domnina – <https://orcid.org/0000-0002-2745-9431>; Vasily V. Suslov – <https://orcid.org/0000-0002-9578-2492>; Stanislav A. Kedik – <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>;
Polina O. Volkova – <https://orcid.org/0000-0002-4614-6983>.

Received: 03.11.2020. Revised: 10.12.2020. Published: 25.02.2021

Abstract

Introduction. Naltrexone hydrochloride belongs to μ -opioid receptor antagonists and is widely used in the treatment of alcohol and drug addiction at an oral dose of 50 mg/day. It is also a blocker of other receptors – opioid growth factor and Toll-like factor, which is especially evident at doses of 1.5–5 mg/day. This allows it to be used to treat diseases associated with impaired immunity.

Text. To date, there is a significant amount of data indicating the effectiveness of naltrexone hydrochloride administered orally in doses from 1.5 to 5.0 mg per day for the treatment of significant diseases such as AIDS, cancer, autism, multiple sclerosis, etc. However, on the pharmaceutical market still lacks a drug that provides such doses. Due to the fact that oral administration of naltrexone is associated with its first-pass hepatic metabolism and the formation of significant amounts of substances that cause side effects of neuropsychiatric effects and gastrointestinal disorders, as well as the possible effect of naltrexone and its metabolites by other drugs, which in large amounts are used for these diseases, the creation of a parenteral dosage form is relevant.

Conclusion. The review presents current research in the field of low-dose naltrexone application, its mechanisms of action, and considers possible areas of application in medical practice. The disadvantages of oral administration are noted and an alternative route of administration such as intranasal is considered. Approaches to the development of a finished dosage form – nasal spray, are implemented when selecting the optimal content of the active substance and auxiliary components of the drug. The most promising is the creation of a drug based on thermoreversible polymers with a naltrexone hydrochloride content of up to 3,0 %.

© Домнина Ю. М., Суслов В. В., Кедик С. А., Волкова П. О., 2021

© Domnina Yu. M., Suslov V. V., Kedik S. A., Volkova P. O., 2021

Keywords: low-dose naltrexone, mechanism of action, intranasal administration.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. All authors searched the literature, took part in its systematization and analysis.

For citation: Domnina Yu. M., Suslov V. V., Kedik S. A., Volkova P. O. Approaches to the development of a low-dose naltrexone preparation in the form of a nasal spray. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(1):37–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-37-47>

ВВЕДЕНИЕ

Налтрексон – блокатор опиоидных рецепторов – был синтезирован в 60-х годах прошлого столетия [1]. С 1984 года налтрексон широко применяется для лечения алкогольной и наркотической зависимостей [2]. Для этих целей используются пероральные таблетки и капсулы налтрексона гидрохлорида в дозе 50 мг/сут, а также пролонгированные инъекционная (Вивитрол, Алкермес, Инк., США) [3–5] и имплантационная формы (Продуктсон, ЗАО «Эхо НПК», Россия) [6], обеспечивающие терапевтический эффект в течение одного месяца и более.

В 1980-х годах доктор Бихари впервые применил налтрексона гидрохлорид в дозах от 1,5 мг до 3 мг в качестве дополнительной терапии синдрома приобретенного иммунодефицита, вследствие чего в экспериментальную клиническую практику был введен низкодозированный налтрексон (НДН, LDN, low-dose naltrexone) [7]. Он активно используется в качестве метода альтернативной медицины и применяется для лечения различных заболеваний среди его сторонников и энтузиастов.

В последние годы научный интерес к низкодозированному налтрексону значительно возрос и были опубликованы экспериментальные данные его применения для лечения различных социально значимых заболеваний, таких как СПИД, онкологические заболевания, аутизм, рассеянный склероз и др. Публикации охватывают различные типы источников, начиная с первоначальных отчетов о единичных случаях [8–10] и заканчивая рандомизированными контролируемые исследованиями [11, 12].

Однако несмотря на наличие положительных результатов ряда исследований, до настоящего времени НДН не получил официального одобрения и его зарегистрированные препараты отсутствуют.

Следует отметить, что пероральный способ введения НДН имеет свои недостатки. Одним из основных является короткий период полувыведения (4 ч) и высокая степень метаболизма налтрексона в результате первого прохода через печень [13, 14]. Образующиеся продукты метаболизма могут вызывать побочные нервно-психические эффекты и желудочно-кишечные расстройства [15, 16]. Побочные эффекты также могут быть усилены возможным взаимодействием

налтрексона и его метаболитов с другими лекарственными препаратами, которые в больших количествах применяют при терапии упомянутых ранее заболеваний. Всё это делает актуальным поиск других, более безопасных путей введения НДН.

Известно, что интраназальное введение позволяет избежать метаболизма первого прохода и обеспечивает высокую биодоступность вводимого препарата [17, 18]. Это делает целесообразным создание назальной лекарственной формы НДН с целью её дальнейшего изучения в качестве препарата для терапии заболеваний, связанных различным образом с нарушениями иммунитета.

Среди назальных форм выделяют капли, спреи, мази и гели назальные. Из перечисленных форм спрей назальный – это наиболее удобная в повседневном использовании лекарственная форма. Общим недостатком капель и спреев, в отличие от мазей и гелей, является возможность их вытекания из полости носа. В связи с этим для повышения комфортности применения целесообразно разрабатывать спреи, способные к гелеобразованию после введения в полость носа.

В статье рассмотрены современные представления о механизмах действия низкодозированного налтрексона, результаты его применения для лечения различных заболеваний и некоторые подходы к созданию спрея назального налтрексона гидрохлорида.

1. Механизм действия низкодозированного налтрексона

В настоящее время выделяют несколько объектов воздействия и предложены несколько механизмов действия налтрексона (рисунок 1) при его введении в дозе от 1 до 5 мг/сутки, которые объясняют эффективность при различных заболеваниях.



Рисунок 1. Объекты воздействия налтрексона

Figure 1. Targets of naltrexone

1.1. TLR4-опосредованный механизм

При введении в низких дозах налтрексон действует как глиальный модулятор [19, 20]. Он специфически связывается с толл-подобным рецептором 4 (TLR4) и блокирует его [21–23]. В результате ингибируется выработка провоспалительных цитокинов интерлейкина (IL)-6, фактора некроза опухоли (TNF)-альфа, а также оксида азота, который способствует сенсibilизации боли посредством обработки ноцицептивных сигналов. [24].

1.2. OGF-опосредованный механизм действия налтрексона

Опиоидный рецептор фактора роста, находящийся на ядерной мембране клетки, передает положительный сигнал в мозг при стимулировании его эндогенными лигандами (мет-энкефалином), тогда как при воздействии налтрексона на данный рецептор прохождение сигнала блокируется. Помимо данного эффекта, блокада опиоидных рецепторов приводит к возникновению механизма отрицательной обратной связи. Данный механизм включает компенсаторный

рост числа опиоидных рецепторов факторов роста, увеличивает их чувствительность и приводит к повышению содержания мет-энкефалинов. Так как связь в комплексе «рецептор-налтрексон» сильнее связи «рецептор-стимулятор», то мет-энкефалины не могут связаться с рецептором, в результате чего происходит их накопление. Через несколько часов налтрексон метаболизируется и в организме увеличивается число связанных комплексов опиоидных рецепторов факторов роста с мет-энкефалинами, их естественными лигандами.

Связанный комплекс интегрируется в стенку мембраны, а затем благодаря высокой липофильности проникает внутрь клетки и ядра. В ядре клетки данный комплекс запускает процесс пролиферации клетки. Так как за время блокады рецепторов налтрексоном их общее количество на поверхности клеток резко повысилось, то, соответственно, увеличивается и дальнейшее число комплексов «рецептор-мет-энкефалин» (рисунок 2).

Периодическая блокада, вызываемая низкими дозами налтрексона, назначаемая один раз в день, приводит к компенсаторному усилению в производстве

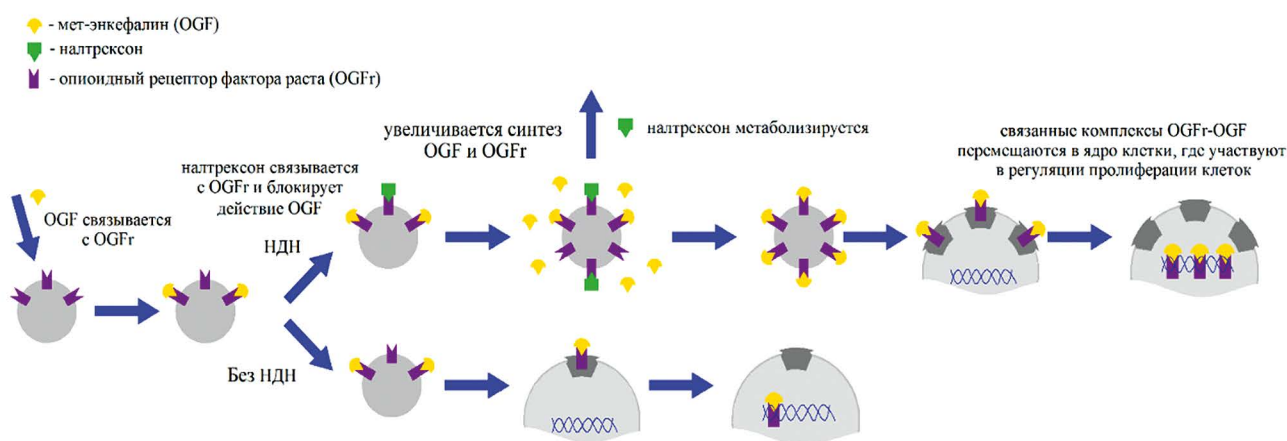


Рисунок 2. Механизм действия налтрексона гидрохлорида

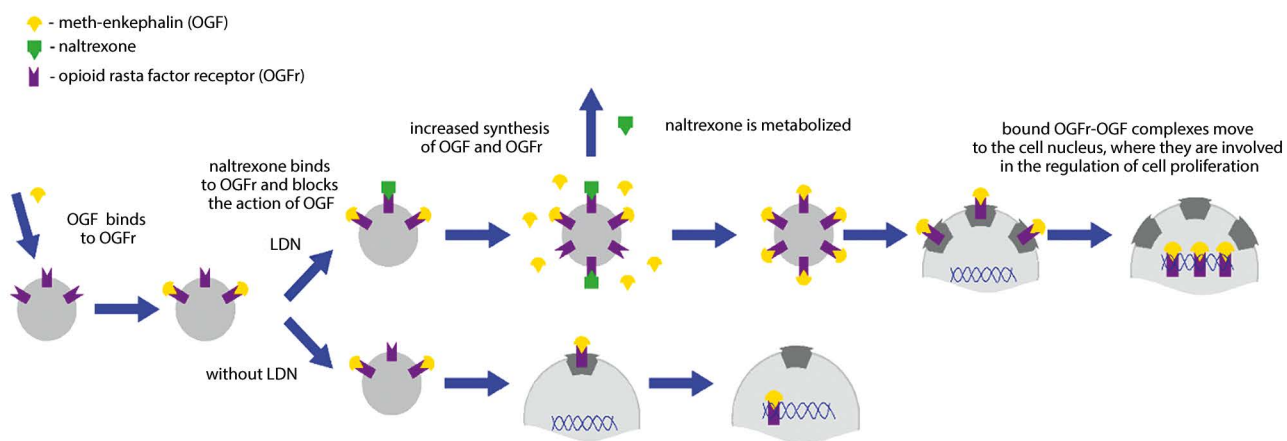


Figure 2. Mechanism of action of naltrexone hydrochloride

пептидов и рецепторов, которые в конечном счете ингибируют клеточную пролиферацию [25–29].

Обратный эффект имеет постоянная блокада рецептора опиоидного фактора роста, которая приводит к усилению клеточного роста, что нежелательно в случае опухолей, но было экспериментально использовано для заживления ран или поврежденной роговицы [30].

1.3. Различие в фармакологическом действии стереоизомеров налтрексона

Налтрексон является оптически активным соединением (рисунк 3).

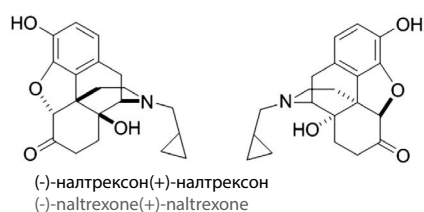


Рисунок 3. Связь терапевтического действия и механизма

Figure 3. Relationship between therapeutic action and mechanism

Проведенные исследования показали наличие стереоселективности у мишеней, на которые действует низкодозированный налтрексон. Так, опиоидные рецепторы являются селективными для (–)-изомеров, тогда как толл-подобный рецептор 4 не обладает такой селективностью [21]. Таким образом, (+)-налтрексон будет воздействовать исключительно на толл-подобный рецептор 4, что позволит уменьшить спектр действия препарата за счёт исключения эндогенной опиоидной регуляции.

2. Связь терапевтического действия налтрексона и механизма

Терапевтическую активность НДН в отношении различных заболеваний связывают с каждым из приведенных механизмов или их совокупностью.

2.1. Сахарный диабет первого типа

НДН подавляет пролиферацию лимфоцитов путем рассмотренного выше механизма блокады опиоидных рецепторов фактора роста и дополнительно увеличения уровня экспрессии TLR4. Данный тип рецепторов участвует в целом ряде механизмов передачи внутриклеточных сигналов, в частности защиты клетки от аутоиммунного захвата. Так как сахарный диабет первого типа является аутоиммунным заболеванием, при котором по причине роста клеток, отвечающих за распознавание и захват, снижается количество бета-клеток поджелудочной железы, то применение НДН может являться перспективным путем развития терапии [31, 32].

2.2. Воспалительные заболевания кишечника

Было проведено большое количество исследований по оценке использования налтрексона при воспалительном заболевании кишечника [33–36]. Для терапии данного ряда заболеваний используются два основных аспекта механизмов действия НДН – способность снижать пролиферацию клеток при аутоиммунных заболеваниях и уменьшать выраженность воспаления. Так как основным путем терапии в настоящее время является применение антибактериальных стероидных лекарственных препаратов, то лечение небольшими дозировками налтрексона способно повысить безопасность и переносимость терапии.

2.3. СПИД

Исследования показали, что содержание эндогенных опиоидов (энкефалинов, эндорфинов) у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита значительно ниже, чем в плазме крови здорового человека. Использование НДН способно восстанавливать требуемый для правильной хемотаксической регуляции уровень энкефалинов, а экспрессия TLR4 приводит к увеличению уровня антибактериальной защиты [37].

2.4. Онкологические заболевания

На данный момент лечение онкологических заболеваний – самое развивающееся направление применения НДН по причине целого ряда эффектов: ингибирование пролиферации клеток приводит к снижению роста опухолевой ткани, повышение синтеза проапоптотических белков обуславливает рост иммунного ответа и захвата клетками иммунной системы раковых клеток, параллельное увеличение способности организма сопротивляться оппортунистическим инфекциям благодаря росту числа TLR4, повышение эффективности химиотерапии из-за роста чувствительности к цитотоксическим лекарственным препаратам [38–40].

2.5. Воспалительные заболевания ЦНС

Перспективным направлением использования НДН являются такие заболевания ЦНС, как рассеянный склероз и аутизм, в механизме развития которых установлено воспалительное звено [41]. Процессы воспаления приводят к повышению уровня NO *in vivo*, что сопровождается демиелинизацией волокон и ухудшением проводимости сигналов. НДН снижает уровень индуцируемой оксидазы и таким образом снижает воспаление, препятствует дальнейшему разрушению миелина.

3. Применение НДН в клинической медицине

На сегодняшний день в литературе опубликовано значительное количество данных, которые подтверждают перспективность применения НДН в клинической практике. В обзорных статьях [42–46] обобщены

результаты изучения возможности применения низкодозированного налтрексона для лечения рассеянного склероза, комплексного регионального болевого синдрома, фибромиалгии, заболеваний желудочно-кишечного тракта (в частности, болезни Крона), онкологических заболеваний, заболеваний кожи, хронического болевого синдрома и некоторых других заболеваний.

Также в настоящее время проведено или находится на разной стадии проведения более 20 клинических исследований различного масштаба (<https://clinicaltrials.gov/>, таблица 1).

4. Подходы к созданию спрея назального

При разработке спрея назального налтрексона гидрохлорида потребуются решить несколько задач [47].

4.1. Выбор концентрации действующего вещества.

Выбор концентрации налтрексона гидрохлорида может быть осуществлен на основании сравнения данных о его биодоступности при пероральном (ПО) и назальном введении [18]. Также следует учитывать его растворимость и другие физико-химические свойства.

Фармакокинетические характеристики налтрексона в зависимости от способа введения были исследованы на добровольцах (мужчины и женщины). Для этого сравнивали результаты, полученные при интраназальном введении 4 мг, внутримышечном (в/м) – 2 мг и перорально (ПО) – 50 мг налтрексона гидрохлорида.

Таблица 1. Некоторые клинические исследования НДН

Table 1. Selected clinical studies of LDN

№ исследования № study	Статус Status	Название исследования Study title	Заболевание Disease	Место проведения Locations
NCT01303835	Фаза 2 Phase 2	Низкие дозы налтрексона для лечения пациентов со злокачественной глиомой Low-dose naltrexone for the treatment of patients with malignant glioma	Злокачественная глиома Malignant glioma	Медицинский центр Университета Дьюка Дарем (Северная Каролина, США, 27710) Duke University Medical Center Durham (North Carolina, USA, 27710)
NCT01650350	Фаза 2 Phase 2	Низкая доза налтрексона для лечения метастатической меланомы, кастраторезистентного рака простаты и рака почек: исследовательский проект группы онкологии Low-dose naltrexone for the treatment of metastatic melanoma, castrate-resistant prostate cancer and kidney cancer: a research project of the oncology group	Рак почек, рак простаты, меланома Kidney cancer, prostate cancer, melanoma	Больница Мириам Провиденс (Род-Айленд, США, 02912) Miriam Providence Hospital (Rhode Island, USA, 02912)
NCT01874951	Фаза 2 Phase 2	Рандомизированное испытание, подтверждающее концепцию усиления антидепрессантов низкой дозой налтрексона (LDN) для пациентов с прорывными симптомами большого депрессивного расстройства, получающих антидепрессивную терапию A randomized trial confirming the concept of antidepressant augmentation with low dose naltrexone (LDN) for patients with breakthrough symptoms of major depressive disorder receiving antidepressant therapy	Депрессивное расстройство Depressive disorder	Массачусетская больница общего профиля; Программа исследований и клинических исследований депрессии (Бостон, Массачусетс, США, 02114) Massachusetts General Hospital; Depression Research and Clinical Research Program (Boston, MA, USA, 02114)
NCT00663117	Фаза 2 Phase 2	Влияние налтрексона на активную болезнь Крона (НДН) Effects of naltrexone on active Crohn's disease (NDI)	Болезнь Крона Crohn's disease	Медицинский центр Херши Государственного университета Пенсильвании (Херши, Пенсильвания, США, 17033) Pennsylvania State University Hershey Medical Center (Hershey, Pennsylvania, USA, 17033)
NCT03278886	Фаза 1 Phase 1	Пилотное исследование антагонистов опиоидных рецепторов для уменьшения боли и воспаления у ВИЧ-инфицированных лиц с проблемами алкоголя A pilot study of opioid receptor antagonists to reduce pain and inflammation in HIV-infected individuals with alcohol problems	ВИЧ-инфекция HIV infection	Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. Павлова (Санкт-Петербург, Россия, 197022) First Saint Petersburg State Medical University Pavlova (St. Petersburg, Russia, 197022)

При интраназальном введении 4 мг налтрексона гидрохлорида средняя концентрация в плазме крови через 2,5 и 5 минут после введения составляла 0,117 нг/мл и 1,51 нг/мл соответственно (рисунок 4). Средняя концентрация в плазме крови через 2,5 и 5 минут после внутримышечного введения 2 мг налтрексона гидрохлорида составляла 0,678 и 1,04 нг/мл соответственно.

Пероральная абсорбция налтрексона была медленнее, чем после интраназального или внутримышечного введения. В течение первых 15 минут концентрация налтрексона гидрохлорида в плазме крови не превышала нижнего предела количественного определения, и только через 30 минут среднее значение C_{max} достигало 9,34 нг/мл.

Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) налтрексона гидрохлорида в среднем составлял приблизительно 2–2,5 часа после интраназального и внутримышечного введения и 6 часов при пероральном введении.

При коррекции дозы максимальная концентрация в плазме крови C_{max} после интраназального введения 4 мг составляла приблизительно 60 % от значения после внутримышечной дозы 2 мг (таблица 2). Максимальная концентрация в плазме крови C_{max} после перорального приема составляла около 9 % от значения C_{max} при внутримышечном введении. Среднее значение C_{max} после введения 2 мг внутримышечной дозы налтрексона было ниже, чем при интрана-

зальном введении 4 мг. При этом T_{max} был достигнут через 20 минут. Средняя концентрация в плазме крови, взятой у испытуемых через 2,5 и 5 минут после внутримышечного введения 2 мг налтрексона гидрохлорида, составила 0,678 и 1,04 нг/мл соответственно.

Относительная интраназальная биодоступность налтрексона составила 48 % по сравнению с внутримышечным введением, а биодоступность при пероральном приеме составила 9 %. По другим источникам, пероральная биодоступность колеблется от 5 % до 60 % [48].

Учитывая величину пероральной дозировки налтрексона гидрохлорида, равную 1,5–5,0 мг/сут, и его биодоступность, составляющую 5–60 %, можно предположить, что при интраназальном введении должно обеспечиваться поступление в организм налтрексона гидрохлорида в диапазоне 0,075–3 мг/сут. Таким образом, при использовании насосов-дозаторов, обеспечивающих объем дозы 100 мкл, его концентрация в препарате, предположительно, должна быть около 3 %.

4.2. Выбор вспомогательных веществ

Для преодоления ферментативного барьера слизистой оболочки носа, физического барьера носового эпителия, мукоцилиарного клиренса и слоя слизи в состав спреев назальных наряду с активными соединениями входят различные вспомогательные вещества, которые обуславливают их физико-химичес-

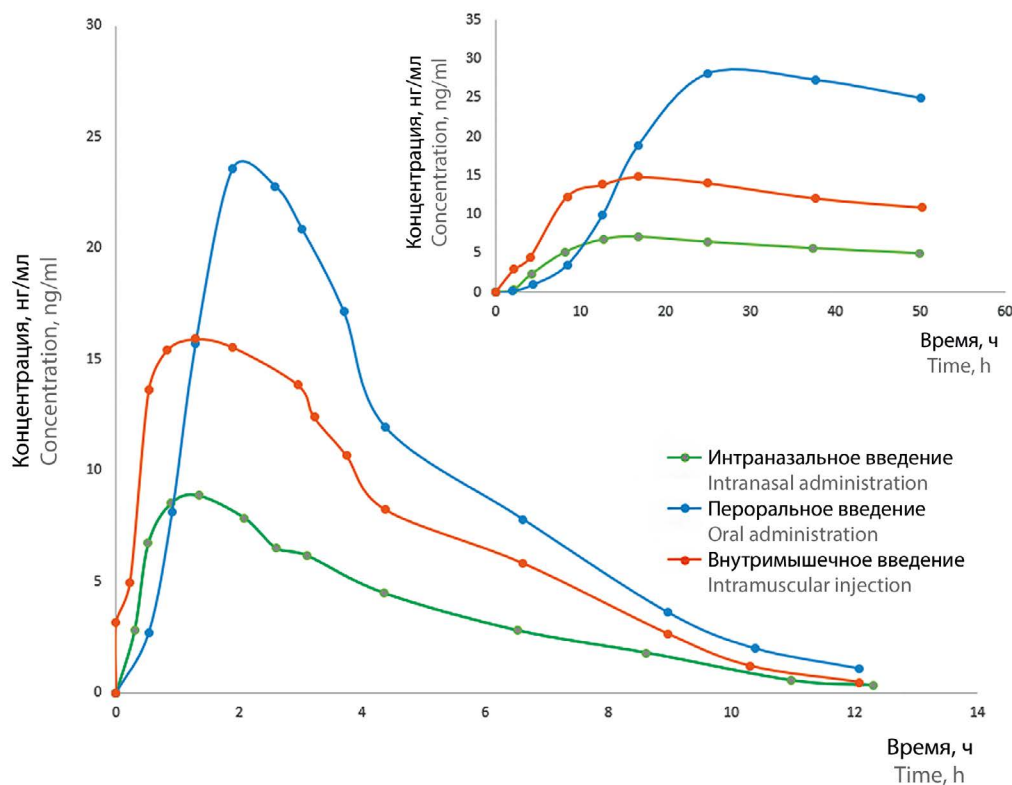


Рисунок 4. Концентрация налтрексона в плазме крови после интраназального, внутримышечного и перорального введений налтрексона HCl [18]

Figure 4. Plasma concentrations of naltrexone following intranasal, intramuscular, and oral administration of naltrexone HCl [18]

кие и потребительские свойства. Выбранные вспомогательные вещества должны быть разрешены к медицинскому применению и для обеспечения стабильности спрея должны быть совместимы с активным веществом и между собой.

По своему назначению вспомогательные вещества, используемые в составе назальных спреев, делятся на регуляторы вязкости, регуляторы pH и консерванты.

Таблица 2. Фармакокинетика налтрексона гидрохлорида после интраназального, внутримышечного и перорального введения [18]

Table 2. Pharmacokinetics of naltrexone hydrochloride after intranasal, intramuscular and oral administration [18]

Параметр Parameter	4 мг интраназал 4 mg intranasally	2 мг/м 2 mg/m	50 мг ПО 50 mg orally
Максимальная концентрация в плазме крови C_{max} (нг/мл) Maximum plasma concentration C_{max} (ng/ml)	5,4	4,1	9,3
Отношение максимальной концентрации к введенной дозе $C_{max}/\text{доза}$ $\left(\frac{\text{нг}}{\text{мл} \cdot \text{мг}}\right)$ C_{max} per milligram administered $C_{max}/\text{dose}, \left(\frac{\text{ng}}{\text{mL} \cdot \text{mg}}\right)$	1,5	2,3	0,2
Время наступления максимальной концентрации, T_{max} (ч) T_{max} time to C_{max} (h)	0,5	0,3	0,5
Площадь под кривой зависимости конц. в плазме крови от времени $AUC_{0-\infty}$ (нг · ч/мл) Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity, $AUC_{0-\infty}$ (ng · h/ml)	12,0	12,3	26,9
Отношение площади под кривой к введенной дозе $AUC_{0-\infty}/\text{доза}$ $\left(\frac{\text{нг} \cdot \text{мл}}{\text{ч} \cdot \text{мг}}\right)$ $AUC_{0-\infty}$ per milligram administered, $AUC_{0-\infty}/\text{dose} \left(\frac{\text{ng} \cdot \text{mL}}{\text{h} \cdot \text{mg}}\right)$	3,3	6,8	0,6
Клиренс CL/F (л/ч) Apparent oral clearance (L/h)	330,0	154,0	1890
Период полувыведения $T_{1/2}$ (ч) Terminal half-life $T_{1/2}$ (h)	2,5	2,0	6,4

Регуляторы вязкости

Использование в качестве регуляторов вязкости мукоадгезивных полимеров, таких как полиакриловая кислота, карбомер, хитозан, альгинат натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, повышает комфортность их применения, позволяет увеличивать время контакта лекарственного препарата со слизистой оболочкой полости носа и приводит к увеличению абсорбции лекарственного вещества [49]. Некоторые из этих

веществ относятся к так называемым умным («smart») полимерам. Их растворы способны загустевать или формировать гели при попадании в носовую полость («in situ») в результате повышения температуры [50], изменения pH или при взаимодействии с определенными катионами металлов [51].

Составы на основе термочувствительных или термообратимых полимеров имеют достаточно низкую вязкость при нормальных условиях, что позволяет эффективно их дозировать с помощью насадок-распылителей, и способны к увеличению вязкости при температуре, соответствующей назальной полости. Например, 10–20 % водные растворы полуксамеров загустевают при температуре 32–35 °C [52]. Их термообратимые свойства определяются концентрацией растворов и отношением молекулярных масс гидрофильного и гидрофобного участков полимера.

Помимо чистых растворов полимеров, также используют комбинации полимеров, например полуксамер и карбопол [53], полуксамер и полиакриловую кислоту [54], полуксамер и производные целлюлозы [55], что позволяет изменить время и температуру гелеобразования.

В качестве примера полимеров с pH-зависимым золь-гель-переходом можно привести карбомеры. Так, в кислой среде эти вещества находятся в состоянии раствора и имеют низкую вязкость. При увеличении значения pH до 5,0–7,0 происходит золь-гель-переход [50].

К ионрегулируемым полимерам относятся геллановая камедь (анионный полисахарид), альгинат натрия, комбинация сахарозы и пектина с низким содержанием метоксильных групп. Золь-гель-переход в растворах этих веществ осуществляется за счет взаимодействия с катионами калия, натрия, кальция, которые содержатся в физиологическом секрете назальной полости.

Из перечисленных веществ потенциальной совместимостью с налтрексона гидрохлоридом обладают полуксамеры или их композиции с производными целлюлозы.

При разработке состава необходимо провести исследования динамической вязкости препарата при различных скоростях сдвига и температурах, что позволит определить оптимальное содержание регуляторов вязкости, обеспечивающее возможность распыления препарата и его гелеобразование при температурах, близких к температуре носовой полости.

Регуляторы pH

При разработке назальных форм следует учитывать, что pH слизистой оболочки носа составляет 7,39 [56], а pH назального секрета составляет 5,5–6,5 [57]. Таким образом, для предотвращения раздражения слизистой оболочки носа спрей назальный должен иметь значение pH = 4,5–6,5.

Дополнительно следует учитывать, что налтрексона гидрохлорид и подобные ему соединения обладают большей устойчивостью в кислых средах, что

смещает желательный диапазон значений pH в область от 4,5 до 5,5.

Корректировку значения pH в составе спрея назального налтрексона гидрохлорида целесообразно проводить добавлением растворов лимонной кислоты или натрия гидроксида.

Консерванты

В процессе производства, хранения или применения назальных лекарственных препаратов существуют риски их микробной контаминации. Для предотвращения этого используют консерванты, разрешённые к медицинскому применению: натрия бензоат, бензалкония хлорид, сорбиновую и бензойную кислоты, этоний, метилпарагидроксibenзоат и др. [58]. Исходя из необходимости обеспечения совместимости вспомогательных веществ с налтрексоном гидрохлоридом и между собой, в составе спрея назального целесообразно использовать бензалкония хлорид или другие четвертичные аммониевые соединения. Следует отметить, что бензалкония хлорид способен оказывать раздражающее действие на слизистые оболочки носа, особенно при концентрации более 0,01 % [59]. В связи с этим при разработке препарата необходимо выбирать минимальную концентрацию консерванта, обеспечивающую консервирующее действие.

4.3. Изучение безопасности препарата

После выбора оптимального состава препарата необходимо провести исследования, подтверждающие безопасность применения разрабатываемого лекарственного препарата. В частности, исследовать его токсичность и местнораздражающее действие.

4.4. Выбор упаковки

Выбор упаковки является важным этапом в разработке назального лекарственного средства. Упаковка должна обеспечивать стабильность препарата в процессе установленного срока годности, а также при применении, транспортировке, хранении.

Для спрея назального необходимо выбрать насос-дозатор, который обеспечит оптимальные геометрические параметры распыла, распределение капель по размерам и точность доставляемой дозы.

Объём флаконов должен быть удобен для повседневного применения и вмещать достаточное количество препарата для использования в течение нескольких недель, т. к. имеющиеся данные свидетельствуют о необходимости достаточно длительно применения НДН.

Таким образом, в качестве упаковки спрея налтрексона гидрохлорида целесообразно использовать флаконы объемом 5 мл с насосами-дозаторами, обеспечивающими дозы 100 мкл, что позволит использовать одну упаковку препарата в течение месяца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные исследования в области применения низкодозированного налтрексона позволили установить механизмы его действия и определить возможные области его применения в медицинской практике. Печеночный метаболизм перорально вводимого налтрексона, сопровождающийся образованием значительных количеств метаболитов, способных вызывать побочные нервно-психические эффекты и желудочно-кишечные расстройства, требует поиска более безопасных в применении лекарственных форм. Отмечено, что интраназальное введение налтрексона гидрохлорида позволяет повысить его биодоступность и избежать первичного метаболизма. Подходы к разработке лекарственного препарата – спрея назального реализуются при подборе оптимального содержания активного вещества и вспомогательных компонентов препарата. Наиболее перспективно создание препарата на основе термообратимых полимеров с содержанием налтрексона гидрохлорида до 3,0 %

ЛИТЕРАТУРА

1. Elsegood L. The LDN Book: How a Little-Known Generic Drug – Low Dose Naltrexone – Could Revolutionize Treatment for Autoimmune Diseases, Cancer, Autism, Depression, and More. *Chelsea Green Publishing*; 2016. 217 p.
2. Sudakin D. Naltrexone: not just for opioids anymore. *Journal of Medical Toxicology*. 2016;12(1):71–75. DOI: 10.1007/s13181-015-0512-x.
3. Иванец Н. Н., Винникова М. А. Опыт применения вивитрола (налтрексон длительного действия в инъекциях) в зарубежной практике. *Казанский медицинский журнал*. 2009;90(5):744–752.
4. Jarvis B. P., Holtyn A. F., Subramaniam S., Tompkins D. A., Oga E. A., Bigelow G. E., Silverman K. Extended-release injectable naltrexone for opioid use disorder: a systematic review. *Addiction*. 2018;113(7):1188–1209. DOI: 10.1111/add.14180.
5. Pullen L., Abbott A., Lamborn A., Harder S. A review of the use of oral and injectable naltrexone for alcohol and opioid addiction treatment. *Mental Health Practice*. 2020;23(3). DOI: 10.7748/mhp.2018.e1263.
6. Раменская Г. В., Е.В. Ших А. П. Арзамасцев В. Г. Кукуес. Фармакокинетическое изучение новой отечественной пролонгированной формы налтрексона – депо-таблеток «Продетоксон». *Химико-фармацевтический журнал*. 2005;39(1):3–5. DOI: 10.30906/0023-1134-2005-39-1-3-5.
7. Schopick J., Bihari B. MD: low-dose naltrexone for normalizing immune system function. *Alternative therapies in health and medicine*. 2013;19(2):56.
8. Smith J. P., Stock H., Bingaman S., Mauger D., Rogosnitzky M., Zagon I. Low-dose naltrexone therapy improves active Crohn's disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2007;102(4):820–828. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01045.x.
9. Berkson B. M., Rubin D. M., Berkson A. J. Reversal of signs and symptoms of a B-cell lymphoma in a patient using only low-dose naltrexone. *Integrative cancer therapies*. 2007;6(3):293–296.
10. Zyllicz Z., Stork N., Krajnik M. Severe pruritus of cholestasis in disseminated cancer: developing a rational treatment strategy. A case report. *Journal of pain and symptom management*. 2005;29(1):100–103. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2004.04.009.
11. Younger J., Noor N., McCue R., Mackey S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(2):529–538. DOI: 10.1002/art.37734.

12. Liu N., Ma. M., Qu N., Wang R., Chen H., Hu F., Gao S., Shan F. Low-dose naltrexone inhibits the epithelial-mesenchymal transition of cervical cancer cells in vitro and effects indirectly on tumor-associated macrophages in vivo. *International Immunopharmacology*. 2020;86:106718. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106718.
13. Wall M. E., Brine D. R., Perez-Reyes M. Metabolism and disposition of naltrexone in man after oral and intravenous administration. *Drug Metabolism and Disposition*. 1981;9(4):369–375. DOI: 0090-9556/81/0904-0369\$02.00/0.
14. Meyer M. C., Straughn A. B., Lo M. W., Scharly W. L., Whitney C. C. Bioequivalence, dose-proportionality, and pharmacokinetics of naltrexone after oral administration. *The Journal of clinical psychiatry*. 1984;45(9):15–19.
15. Oncken C., Van Kirk J., Kranzler H. R. Adverse effects of oral naltrexone: analysis of data from two clinical trials. *Psychopharmacology*. 2001;154(4):397–402. DOI: 10.1007/s002130000666.
16. Comer S. D., Collins E. D., Kleber H. D., Nuwayser E. S., Kerrigan J. H., Fischman M. W. Depot naltrexone: long-lasting antagonism of the effects of heroin in humans. *Psychopharmacology*. 2002;159(4):351–360. DOI: 10.1007/s002130100909.
17. Nave R., Schmitt H., Popper L. Faster absorption and higher systemic bioavailability of intranasal fentanyl spray compared to oral transmucosal fentanyl citrate in healthy subjects. *Drug delivery*. 2013;20(5):216–223. DOI: 10.3109/10717544.2012.762435.
18. Krieter P., Gyaw S., Chiang C. N., Crystal R., Skolnick Ph. Enhanced intranasal absorption of naltrexone by dodecyl maltopyranoside: implications for the treatment of opioid overdose. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;59(7):947–957. DOI: 10.1002/jcph.1384.
19. Younger J., Parkitny L., McLain D. The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. *Clinical rheumatology*. 2014;33(4):451–459. DOI: 10.1007/s10067-014-2517-2.
20. Agarwal D., Toljan K., Qureshi H., Vrooman B. Therapeutic value of naltrexone as a glial modulator. *Arthritis Rheum*. 2013;65(2):529–38.
21. Wang X., Zhang Y., Peng Y., Hutchinson M. R., Rice K. C., Yin H., Watkins L. R. Pharmacological characterization of the opioid inactive isomers (+)-naltrexone and (+)-naloxone as antagonists of toll-like receptor 4. *British journal of pharmacology*. 2016;173(5):856–869. DOI: 10.1111/bph.13394.
22. Selfridge B. R., Wang X., Zhang Y., Yin H., Grace P. M., Watkins L. R., Ionescu D. F., Alpert J. E., Soskin D. P., Fava M. Structure – activity relationships of (+)-naltrexone-inspired toll-like receptor 4 (TLR4) antagonists. *Journal of medicinal chemistry*. 2015;58(12):5038–5052. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00426.
23. Hutchinson M. R., Wang X., Zhang Y., Brown K., Coats B. D., Shridhar M., Sholar P. W., Patel S. J., Crysdale N. Y., Harrison J. A., Maier S. F., Rice K. C., Watkins L. R. Non-stereoselective reversal of neuropathic pain by naloxone and naltrexone: involvement of toll-like receptor 4 (TLR4). *European Journal of Neuroscience*. 2008;28(1):20–29. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2008.06321.x.
24. Okun E., Griffioen K. J., Mattson M. P. Toll-like receptor signaling in neural plasticity and disease. *Trends in neurosciences*. 2011;34(5):269–281. DOI: 10.1016/j.tins.2011.02.005.
25. Janković B. D., Radulović J. Enkephalins, brain and immunity: modulation of immune responses by methionine-enkephalin injected into the cerebral cavity. *International journal of neuroscience*. 1992;67(1–4):241–270. DOI: 10.3109/00207459208994788.
26. Rahn K. A., McLaughlin P. J., Zagon I. S. Prevention and diminished expression of experimental autoimmune encephalomyelitis by low dose naltrexone (LDN) or opioid growth factor (OGF) for an extended period: Therapeutic implications for multiple sclerosis. *Brain research*. 2011;1381:243–253. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.01.036.
27. Zagon I. S., Donahue R., McLaughlin P. J. Targeting the opioid growth factor: opioid growth factor receptor axis for treatment of human ovarian cancer. *Experimental Biology and Medicine*. 2013;238(5):579–587. DOI: 10.1177/1535370213488483.
28. Rogosnitzky M., Finegold M. J., McLaughlin P. J., Zagon I. S. Opioid growth factor (OGF) for hepatoblastoma: a novel non-toxic treatment. *Investigational new drugs*. 2013;31(4):1066–1070. DOI: 10.1007/s10637-012-9918-3.
29. Donahue R. N., McLaughlin P. J., Zagon I. S. Low-dose naltrexone targets the opioid growth factor–opioid growth factor receptor pathway to inhibit cell proliferation: mechanistic evidence from a tissue culture model. *Experimental Biology and Medicine*. 2011;236(9):1036–1050. Doi:10.1258/ebm.2011.011121.
30. McLaughlin P. J., Zagon I. S. Duration of opioid receptor blockade determines biotherapeutic response. *Biochemical pharmacology*. 2015;97(3):236–246. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.06.016.
31. Choubey A., Cirdhar K., Kar A. K., Kushwaha S., Yadav M. K., Ghosh D., Mondal P. Low dose naltrexone rescues inflammation and insulin resistance associated with hyperinsulinemia. *Journal of Biological Chemistry*. 2020;295(48):16359–16369. DOI: jbc.RA120.013484.
32. McLaughlin P. J., Sassani J. W., Zagon I. S. Naltrexone as a Novel Therapeutic for Diabetic Corneal Complications. *Journal of Cellular Immunology*. 2020;2(2):42–46.
33. Kariv R., Tiomny E., Greshpon R., Dekel R., Waisman G., Ringel Y., Halpern Z. Low-dose naltrexone for the treatment of irritable bowel syndrome: a pilot study. *Digestive diseases and sciences*. 2006;51(12):2128–2133. DOI: 10.1007/s10620-006-9289-8.
34. Braude M. C., Harris L. C., May E. L., Smith J. P., Stock H., Bingaman S., Mauger D., Rogosnitzky M., Zagon I. S. Low-dose naltrexone therapy improves active Crohn's disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2007;102(4):820–828. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01045.x
35. Donahue R. N. Pathways Targeted by the OGF-OGFr Axis are Determinants in the Progression of Human Ovarian Cancer. 2011. 333 p.
36. Smith J. P., Field D., Bingaman S., Evans R., Mauger D. Safety and tolerability of low dose naltrexone therapy in children with moderate to severe crohn's disease: a pilot study. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(4):339. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182702f2b.
37. Traore A. K., Thiero O., Dao S., Kounde F. F., Faye O., Cisse M., McCandless J. B., Zimmerman J. M., Coulibaly K., Diarra A., Keita M. S., Diallo S., Traore I. G., Koita O. Impact of low dose naltrexone (LDN) on antiretroviral therapy (ART) treated HIV+ adults in Mali: a single blind randomized clinical trial. *Journal of AIDS and HIV Research*. 2011;3(10):189–198. DOI: 10.5897/JAHR.9000030.
38. Ma M., Wang X., Liu N., Shan F., Feng Y. Low-dose naltrexone inhibits colorectal cancer progression and promotes apoptosis by increasing M1-type macrophages and activating the Bax/Bcl-2/caspase-3/PARP pathway. *International Immunopharmacology*. 2020; 83:106388.
39. Aboalsoud A., El-Ghaiesh S. H., Elmonem F. F. A., Salem M. L., Rahman M. A. A. The effect of low-dose naltrexone on solid Ehrlich carcinoma in mice: The role of OGFr, BCL2, and immune response. *International Immunopharmacology*. 2020;78:106068. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106388.
40. Patten D. K., Schultz B. G., Berlau D. J. The safety and efficacy of low-dose naltrexone in the management of chronic pain and inflammation in multiple sclerosis, fibromyalgia, Crohn's disease, and other chronic pain disorders. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;38(3):382–389. DOI: 10.1002/phar.2086.
41. Ludwig M. D., Zagon I. S., McLaughlin P. J. Featured Article: Serum [Met5]-enkephalin levels are reduced in multiple sclerosis and restored by low-dose naltrexone. *Experimental Biology and Medicine*. 2017;242(15):1524–1533. DOI: 10.1177/1535370217724791.
42. Toljan K., Vrooman B. Low-Dose Naltrexone (LDN) – review of therapeutic utilization. *Medical Sciences*. 2018;6(4):82. DOI: 10.3390/medsci6040082.
43. Ekelem C., Juhasz M., Khara P., Mesinkovska N. A. Utility of naltrexone treatment for chronic inflammatory dermatologic conditions: a systematic review. *JAMA dermatology*. 2019;155(2):229–236. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.4093.
44. Kim P. S., Fishman M. A. Low-Dose Naltrexone for Chronic Pain: Update and Systemic Review. *Current Pain and Headache Reports*. 2020;24(10):1–8. DOI: 10.1007/s11916-020-00898-0.
45. Gomes M. S., Pereira J. A., Trocado V., Prata J. P., Teixeira V., Pinheiro P. Vulvar Hailey–Hailey disease treated with low-dose naltrexone: case report and literature review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020. P. 1–6. DOI: 10.1007/s00404-020-05705-0.

46. Parker C. E., Nguyen T. M., Segal D., MacDonald J. K., Chande N. Low dose naltrexone for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;4. DOI: 10.1002/14651858.CD010410.pub3.
47. Карпенко И. А., Рухмакова О. А., Ярных Т. Г. Методология фармацевтической разработки мягких лекарственных средств для назального применения. *Инновационная наука, образование, производство и транспорт: экономика, менеджмент, география и геология, сельское хозяйство, архитектура и строительство, медицина и фармацевтика*. 2018. 134–145 p.
48. Gonzalez J. P., Brogden R. N. Naltrexone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs* 1988;35:192–213. DOI: 10.2165/00003495-198835030-00002.
49. Jiang L., Gao L., Wang X., Tang L., Ma J. The application of mucoadhesive polymers in nasal drug delivery. *Drug development and industrial pharmacy*. 2010;36(3):323–336. DOI: 10.3109/03639040903170750.
50. Chonkar A., Nayak U., Udupa N. Smart polymers in nasal drug delivery. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;77(4):367.
51. Agrawal M., Saraf Sh., Saraf S., Dubey S. K., Puri A., Gupta U., Kesharwani P., Ravichandiran V., Kumar P., Naidu V. G. M., Murty U. S., Ajazuddin A. A. Stimuli-responsive In situ gelling system for nose-to-brain drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2020. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.07.044.
52. Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Demina N. B. Review of contemporary gel-forming agents in the technology of dosage forms. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015;49(9):627–634. DOI: 10.1007/s11094-015-1342-5.
53. Mura P., Mennini N., Nativi C., Richichi B. In situ mucoadhesive-thermosensitive liposomal gel as a novel vehicle for nasal extended delivery of opiorphin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2018;122:54–61. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.10.008.
54. Bhalerao A. V., Lonkar S. L., Deshkar S. S., Shirolkar S. V., Deshpande A. D. Nasal mucoadhesive in situ gel of ondansetron hydrochloride. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009;71(6):711.
55. Pund S., Rasve G., Borade G. Ex vivo permeation characteristics of venlafaxine through sheep nasal mucosa. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;48(1-2):195–201. DOI: 10.1016/j.ejps.2012.10.029.
56. Shinichiro H., Takatsuka Y., Tai M., Hiroyuki M. Absorption of drugs from the nasal mucosa of rat. *International journal of pharmaceutics*. 1981;7(4):317–325. DOI: 10.1016/0378-5173(81)90058-2.
57. Крюков А. И., Артемьева-Карелова А. В. Реологические свойства назального секрета. Методы направленного воздействия. *Российская оториноларингология*. 2013;6:87–91.
58. ГФРХИВОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозолиспреи».
59. Kuboyama Y., Suzuki K., Hara T. Nasal lesions induced by intranasal administration of benzalkonium chloride in rats. *The Journal of Toxicological Sciences*. 1997;22(2):153–160. DOI: 10.2131/jts.22.2_153.
60. Ramenskaya G. V., Shikh E. V., Arzamastsev A. P., Kukes V. G. Pharmacokinetic study of the new domestic prolonged form naltrexone – depo-tablets “Prodetoxon”. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2005;39(1):3–5. (In Russ). DOI: 10.30906/0023-1134-2005-39-1-3-5.
7. Schopick J., Bihari B. MD: low-dose naltrexone for normalizing immune system function. *Alternative therapies in health and medicine*. 2013;19(2):56.
8. Smith J. P. Stock H., Bingaman S., Mauger D., Rogosnitzky M., Zagon I. Low-dose naltrexone therapy improves active Crohn's disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2007;102(4):820–828. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01045.x.
9. Berkson B. M., Rubin D. M., Berkson A. J. Reversal of signs and symptoms of a B-cell lymphoma in a patient using only low-dose naltrexone. *Integrative cancer therapies*. 2007;6(3):293–296.
10. Zyllicz Z., Stork N., Krajnik M. Severe pruritus of cholestasis in disseminated cancer: developing a rational treatment strategy. A case report. *Journal of pain and symptom management*. 2005;29(1):100–103. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2004.04.009.
11. Younger J., Noor N., McCue R., Mackey S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(2):529–538. DOI: 10.1002/art.37734.
12. Liu N., Ma. M., Qu N., Wang R., Chen H., Hu F., Gao S., Shan F. Low-dose naltrexone inhibits the epithelial-mesenchymal transition of cervical cancer cells in vitro and effects indirectly on tumor-associated macrophages in vivo. *International Immunopharmacology*. 2020;86:106718. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106718.
13. Wall M. E., Brine D. R., Perez-Reyes M. Metabolism and disposition of naltrexone in man after oral and intravenous administration. *Drug Metabolism and Disposition*. 1981;9(4):369–375. DOI: 0090-9556/81/0904-0369\$02.00/0.
14. Meyer M. C., Straughn A. B., Lo M. W., Schary W. L., Whitney C. C. Bioequivalence, dose-proportionality, and pharmacokinetics of naltrexone after oral administration. *The Journal of clinical psychiatry*. 1984;45(9):15–19.
15. Oncken C., Van Kirk J., Kranzler H. R. Adverse effects of oral naltrexone: analysis of data from two clinical trials. *Psychopharmacology*. 2001;154(4):397–402. DOI: 10.1007/s002130000666.
16. Comer S. D., Collins E. D., Kleber H. D., Nuwayser E. S., Kerrigan J. H., Fischman M. W. Depot naltrexone: long-lasting antagonism of the effects of heroin in humans. *Psychopharmacology*. 2002;159(4):351–360. DOI: 10.1007/s002130100909.
17. Nave R., Schmitt H., Popper L. Faster absorption and higher systemic bioavailability of intranasal fentanyl spray compared to oral transmucosal fentanyl citrate in healthy subjects. *Drug delivery*. 2013;20(5):216–223. DOI: 10.3109/10717544.2012.762435.
18. Krieter P., Gyaw S., Chiang C. N., Crystal R., Skolnick Ph. Enhanced intranasal absorption of naltrexone by dodecyl maltopyranoside: implications for the treatment of opioid overdose. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;59(7):947–957. DOI: 10.1002/jcph.1384.
19. Younger J., Parkitny L., McLain D. The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. *Clinical rheumatology*. 2014;33(4):451–459. DOI: 10.1007/s10067-014-2517-2.
20. Agarwal D., Toljan K., Qureshi H., Vrooman B. Therapeutic value of naltrexone as a glial modulator. *Arthritis Rheum*. 2013;65(2):529–38.
21. Wang X., Zhang Y., Peng Y., Hutchinson M. R., Rice K. C., Yin H., Watkins L. R. Pharmacological characterization of the opioid inactive isomers (+)-naltrexone and (+)-naloxone as antagonists of toll-like receptor 4. *British journal of pharmacology*. 2016;173(5):856–869. DOI: 10.1111/bph.13394.
22. Selfridge B. R., Wang X., Zhang Y., Yin H., Grace P. M., Watkins L. R., Ionescu D. F., Alpert J. E., Soskin D. P., Fava M. Structure–activity relationships of (+)-naltrexone-inspired toll-like receptor 4 (TLR4) antagonists. *Journal of medicinal chemistry*. 2015;58(12):5038–5052. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00426.
23. Hutchinson M. R., M. R., Zhang Y., Brown K., Coats B. D., Shridhar M., Sholar P. W., Patel S. J., Crysedale N. Y., Harrison J. A., Maier S. F., Rice K. C., Watkins L. R. Non-stereoselective reversal of neuropathic pain by naloxone and naltrexone: involvement of toll-like receptor 4 (TLR4). *European Journal of Neuroscience*. 2008;28(1):20–29. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2008.06321.x.

REFERENCES

1. Elsegood L. The LDN Book: How a Little-Known Generic Drug – Low Dose Naltrexone – Could Revolutionize Treatment for Autoimmune Diseases, Cancer, Autism, Depression, and More. *Chelsea Green Publishing*; 2016. 217 p.
2. Sudakin D. Naltrexone: not just for opioids anymore. *Journal of Medical Toxicology*. 2016;12(1):71–75. DOI: 10.1007/s13181-015-0512-x.
3. Ivanets N. N., Vinnikova M. A. Experience of using Vivitrol (long-acting naltrexone in injections) in foreign practice. *Kazanskij medicinskij zhurnal = Kazan medical journal*. 2009;90(5):744–752. (In Russ.).
4. Jarvis B. P., Holtyn A. F., Subramaniam S., Tompkins D. A., Oga E. A., Bigelow G. E., Silverman K. Extended-release injectable naltrexone for opioid use disorder: a systematic review. *Addiction*. 2018;113(7):1188–1209. DOI: 10.1111/add.14180.
5. Pullen L., Abbott A., Lamborn A., Harder S. A review of the use of oral and injectable naltrexone for alcohol and opioid addiction treatment. *Mental Health Practice*. 2020;23(3). DOI: 10.7748/mhp.2018.e1263.

24. Okun E., Griffioen K. J., Mattson M. P. Toll-like receptor signaling in neural plasticity and disease. *Trends in neurosciences*. 2011;34(5):269–281. DOI: 10.1016/j.tins.2011.02.005.
25. Janković B. D., Radulović J. Enkephalins, brain and immunity: modulation of immune responses by methionine-enkephalin injected into the cerebral cavity. *International journal of neuroscience*. 1992;67(1–4):241–270. DOI: 10.3109/00207459208994788.
26. Rahn K. A., McLaughlin P. J., Zagon I. S. Prevention and diminished expression of experimental autoimmune encephalomyelitis by low dose naltrexone (LDN) or opioid growth factor (OGF) for an extended period: Therapeutic implications for multiple sclerosis. *Brain research*. 2011;1381:243–253. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.01.036.
27. Zagon I. S., Donahue R., McLaughlin P. J. Targeting the opioid growth factor: opioid growth factor receptor axis for treatment of human ovarian cancer. *Experimental Biology and Medicine*. 2013;238(5):579–587. DOI: 10.1177/1535370213488483.
28. Rogosnitzky M., Finegold M. J., McLaughlin P. J., Zagon I. S. Opioid growth factor (OGF) for hepatoblastoma: a novel non-toxic treatment. *Investigational new drugs*. 2013;31(4):1066–1070. DOI: 10.1007/s10637-012-9918-3.
29. Donahue R. N., McLaughlin P. J., Zagon I. S. Low-dose naltrexone targets the opioid growth factor–opioid growth factor receptor pathway to inhibit cell proliferation: mechanistic evidence from a tissue culture model. *Experimental Biology and Medicine*. 2011;236(9):1036–1050. DOI:10.1258/ebm.2011.011121.
30. McLaughlin P. J., Zagon I. S. Duration of opioid receptor blockade determines biotherapeutic response. *Biochemical pharmacology*. 2015;97(3):236–246. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.06.016.
31. Choubey A., Cirdhar K., Kar A. K., Kushwaha S., Yadav M. K., Ghosh D., Mondal P. Low dose naltrexone rescues inflammation and insulin resistance associated with hyperinsulinemia. *Journal of Biological Chemistry*. 2020;295(48):16359–16369. DOI: jbc.RA120.013484.
32. McLaughlin P. J., Sassani J. W., Zagon I. S. Naltrexone as a Novel Therapeutic for Diabetic Corneal Complications. *Journal of Cellular Immunology*. 2020;2(2):42–46.
33. Kariv R., Tiomny E., Grenshpon R., Dekel R., Waisman G., Ringel Y., Halpern Z. Low-dose naltrexone for the treatment of irritable bowel syndrome: a pilot study. *Digestive diseases and sciences*. 2006;51(12):2128–2133. DOI: 10.1007/s10620-006-9289-8.
34. Braude M. C., Harris L. C., May E. L., Smith J. P., Stock H., Bingaman S., Mauger D., Rogosnitzky M., Zagon I. S. Low-dose naltrexone therapy improves active Crohn's disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2007;102(4):820–828. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01045.x
35. Donahue R. N. Pathways Targeted by the OGF-OGFr Axis are Determinants in the Progression of Human Ovarian Cancer. 2011. 333 p.
36. Smith J. P., Field D., Bingaman S., Evans R., Mauger D. Safety and tolerability of low dose naltrexone therapy in children with moderate to severe crohn's disease: a pilot study. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(4):339. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182702f2b.
37. Traore A. K., Thiero O., Dao S., Kounde F. F., Faye O., Cisse M., McCandless J. B., Zimmerman J. M., Coulibaly K., Diarra A., Keita M. S., Diallo S., Traore I. G., Koita O. Impact of low dose naltrexone (LDN) on antiretroviral therapy (ART) treated HIV+ adults in Mali: a single blind randomized clinical trial. *Journal of AIDS and HIV Research*. 2011;3(10):189–198. DOI: 10.5897/JAHR.9000030.
38. Ma M., Wang X., Liu N., Shan F., Feng Y. Low-dose naltrexone inhibits colorectal cancer progression and promotes apoptosis by increasing M1-type macrophages and activating the Bax/Bcl-2/caspase-3/PARP pathway. *International Immunopharmacology*. 2020;83:106388.
39. Aboalsoud A., El-Ghaiesh S. H., Elmonem F. F. A., Salem M. L., Rahman M. A. A. The effect of low-dose naltrexone on solid Ehrlich carcinoma in mice: The role of OGFr, BCL2, and immune response. *International Immunopharmacology*. 2020;78:106068. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106388.
40. Patten D. K., Schultz B. G., Berlau D. J. The safety and efficacy of low-dose naltrexone in the management of chronic pain and inflammation in multiple sclerosis, fibromyalgia, Crohn's disease, and other chronic pain disorders. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;38(3):382–389. DOI: 10.1002/phar.2086.
41. Ludwig M. D., Zagon I. S., McLaughlin P. J. Featured Article: Serum [Met5]-enkephalin levels are reduced in multiple sclerosis and restored by low-dose naltrexone. *Experimental Biology and Medicine*. 2017;242(15):1524–1533. DOI: 10.1177/1535370217724791.
42. Toljan K., Vrooman B. Low-Dose Naltrexone (LDN) – review of therapeutic utilization. *Medical Sciences*. 2018;6(4):82. DOI: 10.3390/medsci6040082.
43. Ekelem C., Juhasz M., Khera P., Mesinkovska N. A. Utility of naltrexone treatment for chronic inflammatory dermatologic conditions: a systematic review. *JAMA dermatology*. 2019;155(2):229–236. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.4093.
44. Kim P. S., Fishman M. A. Low-Dose Naltrexone for Chronic Pain: Update and Systemic Review. *Current Pain and Headache Reports*. 2020;24(10):1–8. DOI: 10.1007/s11916-020-00898-0.
45. Gomes M. S., Pereira J. A., Trocadero V., Prata J. P., Teixeira V., Pinheiro P. Vulvar Hailey–Hailey disease treated with low-dose naltrexone: case report and literature review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020. P. 1–6. DOI: 10.1007/s00404-020-05705-0.
46. Parker C. E., Nguyen T. M., Segal D., MacDonald J. K., Chande N. Low dose naltrexone for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;4. DOI: 10.1002/14651858.CD010410.pub3.
47. Karpenko I. A., Rukhmakova O. A., Yarnykh T. G. Methodology for pharmaceutical development of soft drugs for nasal application. *Innovatsionnaya nauka, obrazovanie, proizvodstvo i transport: ekonomika, menedzhment, geografiya i geologiya, sel'skoe khozyaystvo, arkhitektura i stroitel'stvo, meditsina i farmatsevtika*. 2018. 134–145 p. (In Russ.).
48. Gonzalez J. P., Brogden R. N. Naltrexone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs* 1988;35:192–213. DOI: 10.2165/00003495-198835030-00002.
49. Jiang L., Gao L., Wang X., Tang L., Ma J. The application of mucoadhesive polymers in nasal drug delivery. *Drug development and industrial pharmacy*. 2010;36(3):323–336. DOI: 10.3109/03639040903170750.
50. Chonkar A., Nayak U., Udupa N. Smart polymers in nasal drug delivery. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;77(4):367.
51. Agrawal M., Saraf Sh., Saraf S., Dubey S. K., Puri A., Gupta U., Kesharwani P., Ravichandiran V., Kumar P., Nuidu V. G. M., Murty U. S., Ajazuddin A. A. Stimuli-responsive In situ gelling system for nose-to-brain drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2020. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.07.044.
52. Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Demina N. B. Review of contemporary gel-forming agents in the technology of dosage forms. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015;49(9):627–634. DOI: 10.1007/s11094-015-1342-5.
53. Mura P., Mennini N., Nativi C., Richichi B. In situ mucoadhesive-thermosensitive liposomal gel as a novel vehicle for nasal extended delivery of opiorphin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2018;122:54–61. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.10.008.
54. Bhalerao A. V., Lonkar S. L., Deshkar S. S., Shirolkar S. V., Deshpande A. D. Nasal mucoadhesive in situ gel of ondansetron hydrochloride. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009;71(6):711.
55. Pund S., Rasve G., Borade G. Ex vivo permeation characteristics of venlafaxine through sheep nasal mucosa. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;48(1–2):195–201. DOI: 10.1016/j.ejps.2012.10.029.
56. Shinichiro H., Takatsuka Y., Tai M., Hiroyuki M. Absorption of drugs from the nasal mucosa of rat. *International journal of pharmaceutics*. 1981;7(4):317–325. DOI: 10.1016/0378-5173(81)90058-2.
57. Krukov A. I., Artemyeva-Karelova A. V. The rheological properties of nasal secretions. Methods of targeting. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2013;6:87–91. (In Russ.).
58. GF RF XIV OFS.1.4.1.0002.15«Aerozoli isprei». (In Russ.).
59. Kuboyama Y., Suzuki K., Hara T. Nasal lesions induced by intranasal administration of benzalkonium chloride in rats. *The Journal of Toxicological Sciences*. 1997;22(2):153–160. DOI: 10.2131/jts.22.2_153.