

FORMULÁCIA OPIÁTOVÝCH LIEKOVÝCH FORIEM ODOLNÝCH VOČI ZNEUŽÍVANIU

ŠTEFAN HUSÁR^{a,b}, MIROSLAVA SÝKOROVÁ^a,
KATARÍNA RUMLOVÁ^a, KAMILA
CHOMANIČOVÁ^a, BEÁTA VLADOVIČOVÁ^b
a ADRIANA BEDNÁROVÁ^b

^a Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta,
Univerzita Komenského, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava,

^b Saneca Pharmaceuticals a.s., Nitrianska 100, 920 27

Hlohovec

husar.stefan26@gmail.com

Došlo 5.11.19, prijaté 5.12.19.

Kľúčové slová: opiáty, zneužívanie liekov, predĺžené uvoľňovanie, alkoholová rezistencia

Obsah

1. Úvod
2. Spôsoby zneužívania opiátových liekov
3. Technológie zabraňujúce zneužívaniu opiátových liekov
4. Testovanie odolnosti voči zneužívaniu
 - 4.1. Spôsoby zneužitia opiátových formulácií
5. Alkoholová rezistencia opiátových formulácií
6. Záver

1. Úvod

Opioidné analgetiká patria medzi najúčinnšie a najužívanejšie lieky na liečbu stredne silnej a silnej bolesti. Ich užívanie môže vyvolávať zmeny vedomia a navodzovať stavy eufórie, straty pocitu telesnej či duševnej bolesti, zvýšenia sebavedomia a duševnej aktivity a z tohto dôvodu sú často zneužívané formou šnupania, fajčenia, aplikovania podkožne alebo intravenózne a užívaním nadmerných dávok perorálne¹. Nové formulácie s obsahom opioidných analgetík sú vyvíjané so zámerom obmedziť ich zneužívanie prostredníctvom fyzikálnych bariér a zapracovaním excipientov, ktoré antagonizujú opioidný účinok v prípade nepovolenej manipulácie s liekovou formou².

Dlhodobou bol v popredí užívanie konvenčných liekových foriem s okamžitým uvoľňovaním liečiva. Tieto liekové formy sú určené na uvoľnenie celej dávky liečiva ihneď po podaní lieku. Ich nevýhodou je nutnosť častého podávania, čím sa komplikuje manažovanie terapeutických hladín liečiva v prípade pacientov s chronickými ochore-

niami. Tento problém sčasti vyriešil príchod liekových foriem druhej generácie s modifikovaným uvoľňovaním liečiva z matricových alebo časticových (násobných) systémov³. Na to, aby sa liečivo mohlo uvoľňovať po dlhšiu dobu, je nutné, aby tieto liekové formy obsahovali vyššie dávky účinnej látky v porovnaní s konvenčnými liekovými formami. Táto skutočnosť viedla k možnosti nárazového uvoľnenia celej dávky liečiva (dose dumping) z formulácie a stala sa tak lákadlom pre zneužívanie⁴. Otázka zneužívania liekov na lekárske predpis je výzvou v oblasti verejného zdravotníctva a je to rastúci problém spojený so značnými sociálnymi a ekonomickými nákladmi v USA a v Európe. V USA na predávkovanie opiátmi s obsahom fentanylu a oxykodónu zomrelo v roku 2015 52 000 ľudí, v r. 2016 64 000 a v r. 2017 až 72 000 osôb⁵.

2. Spôsoby zneužívania opiátových liekov

Hlavným cieľom zneužívania liekov sú v súčasnosti najmä perorálne opioidy a neopioidné lieky s úzkym terapeutickým rozsahom, ako sú benzodiazepíny a amfetamíny. Primárne sú to opiátové liekové formy s riadeným uvoľňovaním na terapiu chronickej bolesti, ktoré sú obzvlášť populárne medzi užívateľmi drog kvôli vysokému obsahu opiátu v liekovej forme a euforickému pôsobeniu. V prvotnom štádiu zneužívania liekov uprednostňujú predávkovanie jednoduchým zvýšením dávky a prehltnutím alebo žuvaním väčšieho počtu jednotiek opiátového lieku. Ďalšími krokmi zneužívania sú nasledne drvenie a šnupanie, prípadne fajčenie pripravenej zmesi až po extrakcie v rôznych bežne dostupných rozpúšťadlách a intravenózne aplikácia. Ďalšou možnosťou potenciácie účinku opiátov je súbežné užívanie etanolu spolu s opiátovými liekmi, ktoré vedie k predčasnemu uvoľneniu celej dávky opiátu z formulácie (tzv. dose dumping). Štandardné spôsoby zneužívania opiátov a používané manipulačné techniky sú uvedené v tab. I (cit.^{6–8}).

3. Technológie zabraňujúce zneužívaniu opiátových liekov

Ľudí, ktorí zneužívajú lieky na predpis môžeme rozdeliť do dvoch skupín. Prvá skupina používa lieky ilegálnym spôsobom, druhá skupina pozostáva z ľudí, ktorým sú lieky predpísané z legálnych dôvodov, ale ktorí ich užívajú spôsobom, ktorý nie je predpísaný, ako napr. nadmerné dávkovanie s cieľom dosiahnuť rýchlejšiu úľavu od bolesti alebo s cieľom uniknúť pred emocionálnou bolesťou, stresom, psychickými problémami⁹.

Inovatívne liekové formy zabraňujúce zneužívaniu liekov sú zamerané predovšetkým na prvú skupinu ľudí

Tabuľka I
Najčastejšie spôsoby zneužívania opiátových liekov

Spôsob zneužitia	Manipulačná technika
Inhalácia	drvenie / mletie na prášok, malé časti
Perorálne podanie	rozpušťanie v etanole / 8% roztok kyseliny octovej
Parenterálne podanie (i.v., i.m., s.c.)	extrahovanie za studena / tepla
Fajčenie	

zneužívajúcich lieky nelegálnym spôsobom. Títo užívatelia získavajú lieky z rôznych zdrojov a môžu ich prijímať najčastejšie orálne, rozhrzením tablety a prehltnutím, rozdrvením, alebo po ich rozpustení vo vode alebo v alkohole¹⁰.

Vybudovanie platformy pre technológie zabraňujúce zneužívaniu liekov spočíva vo vývoji technológií zabraňujúcich jednoduchému uvoľneniu farmaceutickej účinnej látky (abuse-deterrent) alebo využívajúcich fyzikálnu bariéru zabraňujúcu upraveniu formulácie (abuse-resistant). Vývoj týchto liekových foriem sa orientuje na:

- farmakodynamiku liečiv pridaním farmakologicky aktívnych látok, ktorých účinkov sa prejaví len v prípade fyzikálnej alebo chemickej manipulácie,
- ovplyvnenie farmakokinetiky liečiv zabudovaním fyzikálnych bariér do formulácie¹¹.

Ako farmakologicky aktívne látky určené k zníženiu účinku opioidných analgetík je možné použiť a pridať do formulácie antagonistov opiátových receptorov (napr. naloxón, naltrexon). Pri štandardnom dávkovaní, keď sa lieková forma podá neporušená, antagonist zostáva nedostupný a lieková forma sa správa ako opioid s predĺženým uvoľňovaním. Ak sa však lieková forma poruší za účelom zneužitia, napr. rozdrvením, žuvaním, rozpustením, opioidný antagonist sa dostane do krvi a utlmí euforizujúci účinok opioidu¹².

Jedným z príkladov je morfínová formulácia s riadeným uvoľňovaním liečiva obsahujúca perorálne dostupného antagonistu naltrexon, ktorý je izolovaný v jadre pelety. Opiátový antagonist je zapracovaný vo forme osobitnej matricovej pelety s polymérnym obalom tak, že sa uvoľňuje iba v prípade mechanického porušenia liekovej formy drvením, mletím, alebo rozpustením v etanole. V prípade, že sa lieková forma užije neporušená, naltrexon zostáva izolovaný a prejaví sa iba analgetický účinok morfinu¹³.

Ďalší prípravok, ktorý je v tretej fáze klinického skúšania, obsahuje dva druhy od seba navonok nerozlišiteľných peliet obsahujúce oxykodón a jeho antagonistu naltrexon v spoločnej kapsli. V prípade užitia neporušenej kapsuly dochádza len k uvoľneniu samotného oxykodónu, ale v prípade požutia, rozdrvenia, alebo inej manipulácie s produktom sa uvoľní aj opiátový antagonist, ktorý kompletne eliminuje euforické účinky opiátu. Oxykodón je primárne uvoľnený v dôsledku rozdielnej permeability v obalovej membráne aktívnych peliet v porovnaní s peletami obsahujúcimi naltrexon¹⁴.

Ďalšou možnosťou ovplyvnenia zneužiteľnosti opiátových liekových foriem je prídavok tzv. „averznej“ látky

s nepríjemnou chuťou, vôňou alebo pôsobením do formulácie, napr. vo forme preháňadla (ipekakuana), látky vyvolávajúcej návaly horúčav, sčervenanie kože a svrbenie (niacín), látky s dráždivými účinkami (kapsaicín). Táto averzná látka spôsobí zvýšené začervenanie a podráždenie nosovej sliznice pri zneužívaní šnupaním alebo diskomfort a nepríjemné účinky po požití, takže sa vytvára nepríjemná skúsenosť, ktorú si užívateľ neželá zopakovať¹⁵.

Niacín je základný vitamín (B3), ktorý je často používaný vo výživových doplnkoch. Niacín bol pridaný do formulácie s opiátovým liečivom oxykodón a v prípade užitia väčšej dávky ako je predpísané pre analgetickú liečbu dochádza k dočasným nežiadúcim prejavom návalu tepla, svrbenia a potenia. V prípade rozdrvenia tablety a následného nazálneho zneužitia dochádza k nepríjemnému podráždeniu nosovej sliznice¹⁶.

Ďalšia možnosť, ako zabrániť zneužívaniu liekov, je ovplyvniť farmakokinetiku liekov zabudovaním fyzikálnych bariér do formulácie (tvorba viskózných gélov, osmotické systémy). Formuláciou analgetík ako liekov s predĺženým uvoľňovaním liečiva z liekovej formy sa podstatne zníži riziko vzniku euforizujúcej hladiny liečiva v krvi a tým aj riziko zneužitia¹⁷.

Príkladom fyzikálnej bariéry inkorporovanej do opiátovej formulácie je prípravok s obsahom oxykodónu, ktorý je zapracovaný v matricovej tablete, ktorá pri kontakte s vodným prostredím vytvára vysoko viskóznou polyméru štruktúru. Táto viskózna matrica je odolná voči náhlemu uvoľneniu liečiva pri mechanickej manipulácii drvením, žuvaním, rozpustením v alkohole alebo voči natiahnutiu do injekčnej striekačky¹⁸.

Ďalším príkladom je systém osmotickej pumpy s obsahom hydromorfónu, ktorý uvoľňuje liečivo po dobu 24 hodín. Technológia funguje cez využitie osmotického tlaku, ktorý uvoľňuje liečivo po požadovanú dobu. Farmakokinetické testy preukázali, že prítomnosť etanolu neovplyvňuje predĺžené uvoľňovanie hydromorfónu z tejto formulácie¹⁹.

Jedným z možných prístupov je ovplyvnenie farmakokinetiky opiátového liečiva a zapracovanie pomocných polymérnych látok do pripravovanej formulácie, ktoré po kontakte s vodným prostredím vytvárajú gélovú bariéru voči zneužitiu. Tramadol hydrochlorid je syntetické, centrálné pôsobiace analgetikum, ktoré účinkuje ako opiátový agonista so selektivitou na μ receptory. V ďalšej práci sa pripravili a hodnotili hydrofilné matricové formulácie obsahujúce tramadol hydrochlorid s novými experimentálnymi xerogélni na báze betaglukánu a arabinogalaktanu. Bolo dosiahnuté predĺžené uvoľňovanie tramado-

lu po dobu 12 hodín z formulácií obsahujúcich 40,0 hm.% vybraných xerogélov. Preukázaná bola „abuse resistenciá“ týchto formulácií voči injekčnej a extrakčnej forme zneužívania, rovnako ako odolnosť voči pôsobeniu etanolu až do koncentrácie 40 obj.% (cit.²⁰).

Ďalšia formulácia s hydrokodón bitartrátom obsahuje jedinečnú kombináciu polymérov hypromelózy, polymetakrylátu a polyetylénoxidu, ktorá zabezpečuje extrémne vysokú pevnosť tabliet a v styku s vodným prostredím vytvárajú tablety vysoko viskózný gél, ktorý nie je možné aplikovať injekčne²¹.

Ďalšie patentované technológie využívajú mikročasticové formulácie pripravené extrúziou a sféronizáciou alebo kombinácie zosobníkových a matricových systémov, kde je rýchlosť uvoľňovania liečiva riadená zmenou zloženia polyetylén glykolového nosiča (PEG) v matici^{22,23}.

4. Testovanie odolnosti voči zneužívaniu

Všetky základné princípy testovania vychádzajú zo smernice FDA²⁴. Cieľom „abuse-deterrent property“ (ADP; schopnosť odradiť od zneužívania) je zmysluplne odradiť od zneužívania liekovej formy, t.j. podania lieku alebo liečiva s iným, ako terapeutickým úmyslom. Nakoľko v konečnom dôsledku musí byť daný opiát pacientovi aj tak podaný, vždy bude existovať možnosť zneužívania týchto liekov. To znamená, že opiátový liek s ADP úplne nezabráni zneužitiu liekovej formy, ale má od neho efektívne odradzovať.

Podľa smernice sa pre zaregistrovanie ADP opiátového lieku postupuje preukázaním ADP daného prípravku v zmysle, že miera jeho ADP nie je nižšia ako u referenčného produktu s už deklarovanou schopnosťou ADP, a to pre všetky potenciálne spôsoby zneužívania. Technológie odradzujúce od zneužívania musia byť namierené na predpokladaný spôsob zneužívania lieku: injekčne, orálne, nazálne alebo inhalačne²⁴.

Každá úroveň sa testuje na neporušených tabletách alebo kapsulách a zároveň na najefektívnejšie mechanicky manipulovaných (rezaním, strúhaním, rozomletím) liekových formách. Smernica tiež presne popisuje spôsoby a podmienky fyzikálnej manipulácie, ktoré reflektujú použitie pomôcok v domácich podmienkach, konkrétne manipuláciu rezaním nožom, strúhaním kuchynským strúhad-

lom a mletím na kávovom mlynčeku. Pre potreby porovnávania by sa mali testovať minimálne dva extrémne prípady manipulácie, a to neporušená a najefektívnejšie manipulovaná tableta.

Pre extrakčné štúdie smernica odporúča nasledujúce úrovne rozpúšťadiel podľa tab. II, schéma úrovňového testovania extrahovateľnosti opiátového liečiva z perorálnych formulácií je znázornené na obr. 1 (cit.²⁴).

4.1 Spôsoby zneužívania opiátových formulácií

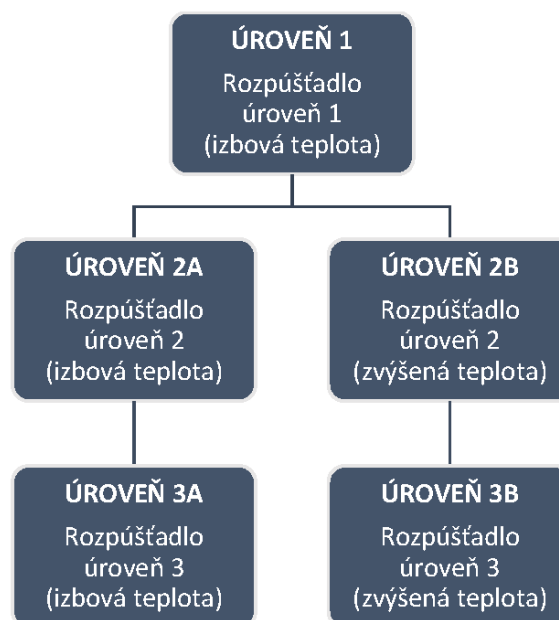
- Požitím – vyhodnocuje sa biodostupnosť opiátu z fyzikálne manipulovaných alebo požuvaných tabliet / kapsúl,
- injekčne – testuje sa extrahovateľnosť a injektovateľnosť roztoku opiátu z neporušených a mechanicky manipulovaných tabliet / kapsúl,
- šňupaním – vyhodnocuje sa nazálna biodostupnosť opiátu z mechanicky manipulovaných a šňupaných tabliet / kapsúl,
- fajčením – testuje sa schopnosť sublimácie neporušených a mechanicky manipulovaných tabliet / kapsúl²⁵.

V porovnaní s vyššie uvedenou FDA smernicou je hodnotenie odolnosti voči zneužívaniu opiátových liekových foriem v európskej smernici o neklínickej skúmaní potencionalnej liekovej závislosti (EMA/CHMP/SWP/94227/2004) popísané iba veľmi všeobecne bez konkrétnych odporúčaní na prevedenie ADP testu. Smernica odporúča hodnotenie potencionalnej liekovej závislosti v dvoch úrovniach: *in vitro* a *in vivo* hodnotenie farmakologického profilu liečiva a následne špecifické behaviorálne farmakologické štúdie na zvieracích modeloch²⁶.

Tabuľka II

Jednotlivé úrovne rozpúšťadiel pre stanovenie extrahovateľnosti opiátov

Úroveň rozpúšťadla	Testované rozpúšťadlo
Úroveň 1:	demineralizovaná voda
Úroveň 2:	8% roztok kyseliny octovej, 0,2% roztok sódy bikarbóny, 40% roztok etanolu, sytené nápoje
Úroveň 3:	bezvodý etanol, bezvodý izopropylalkohol, acetón, 0,1 mol l ⁻¹ HCl a 0,1 mol l ⁻¹ NaOH



Obr. 1. Schéma paralelného stanovenia extrahovateľnosti liečiv z opiátových formulácií

5. Alkoholová rezistencia opiátových formulácií

Súbežné užívanie alkoholických nápojov s liekmi môže spôsobiť závažné nežiaduce účinky, predovšetkým s liekovými formami, ktoré obsahujú liečivá s úzkym terapeutickým indexom alebo v prípade silných opiátov. V roku 2005 došlo k stiahnutiu prípravku Palladone z trhu v dôsledku predávkovania sa hydromorféonom z kapsúl určených na podávanie raz denne. Následne boli vykonané farmakokinetické štúdie na zdravých dobrovoľníkoch, ktorým bolo podané 240 ml etanolu (40 obj.%) a po 5 minútach dávka opiátového lieku Palladone. Výsledky odhalili fatálny nárast koncentrácie hydromorfénu v plazme s priemerným šesťnásobným nárastom c_{\max} a 1,3-násobným nárastom AUC v porovnaní so skupinou, ktorá pred dávkou lieku požíla vodu namiesto etanolu. *In vitro* výsledky disolúcie tohto produktu korelovali s týmito *in vivo* výsledkami²⁷. Následne regulačné authority zaviedli povinné *in vitro* testovanie alkoholovej rezistencie pre nové opiátové prípravky, rovnako ako aj pre prípravky s modifikovaným uvoľňovaním, ktoré už boli dovtedy na trhu. Výsledkom bolo odporúčanie²⁸ FDA pre farmaceutický priemysel k liekovým formám s predĺženým uvoľňovaním na rozšírené disolučné testovanie v prítomnosti 5 až 40 obj.% etanolu v 0,1 mol l⁻¹ HCl po dobu dvoch hodín. Tento disolučný test je navrhnutý tak, aby zabezpečil porovnanie uvoľňovania liečiva z etanolových médií, ktoré nie je signifikantne rozdielne od disolúcie liečiva z referenčného prípravku s deklarovanou alkoholovou rezistenciou. *In vitro* disolučný test v etanole porovnáva uvoľňovanie liečiva z testovaného prípravku a referenčného produktu (v prípade, že je taký prípravok dostupný) pri rôznych koncentráciách etanolu. Rôzne množstvá etanolu sa pridávajú do roztoku 0,1 mol l⁻¹ HCl v nasledovných koncentráciách (obj.%):

- 0 % etanolu (bez prídavku etanolu)
- 5 % etanolu
- 20 % etanolu
- 40 % etanolu

Médium 0,1 mol l⁻¹ HCl je vybrané preto, že simuluje prostredie žalúdka, keďže väčšina etanolu je absorbovaná cez sliznicu žalúdka²⁹. Rôzne koncentrácie etanolu reprezentujú požitie piva (5 obj.% etanolu), miešaných nápojov (20 obj.% etanolu) a tvrdého alkoholu (40 obj.% etanolu). *In vitro* test by mal byť vykonaný pre každú silu testovanej liekovej formy aj referenčného prípravku. Dvanásť jednotiek testovanej liekovej formy a referencie sa skúša v 900 ml každého disolučného média. Vzorky sa odoberajú každých 15 minút až po dobu 2 hodín. Percento uvoľneného liečiva sa počíta pre každý odberový bod a z výsledkov je potom zostrojený disolučný profil liečiva ako závislosť uvoľneného množstva liečiva od času³⁰.

V Európskej únii sa odolnosti liekov voči pôsobeniu etanolu venuje Smernica pre farmakokinetické a klinické hodnotenie liekových foriem s modifikovaným uvoľňovaním liečiva (EMA/CPMP/EWP/280/969). V prípade pozorovaného alebo existujúceho podozrenia na nárazové uvoľnenie dávky liečiva (dose dumping) je uve-

dené iba všeobecné odporúčanie danú liekovú formu gale- nicky upraviť na alkohol rezistentnú formuláciu. Smernica odporúča pre liekové formy s modifikovaným uvoľňovaním liečiva, ktoré vykazujú vyššiu rozpustnosť aktívnej látky alebo pomocných látok v etanole v porovnaní s vodným médiom, vykonať *in vitro* hodnotenie disolúcie v etanolových roztokoch. Na rozdiel od vyššie popísaných podrobných odporúčaní FDA však európska smernica nedefinuje disolučné podmienky, koncentráciu etanolových roztokov alebo dobu a vyhodnotenie disolučného testu³¹.

V publikovanej práci sa študovala *in vitro* disolúcia 27 liekových foriem s predĺženým uvoľňovaním liečiva v etanolových médiách. V prostredí 40 obj.% etanolu 9 z 10 kapsulových prípravkov a 2 zo 17 tabletových formulácií preukázalo zrýchlené uvoľňovanie liečiva v prítomnosti etanolu. Žiadne prípravky nepodliehali „dose dumping“ v prostredí 5 obj.% etanolu. Bola použitá miešadlová a košíková disolučná aparátúra a na začiatku sa testoval najhorší scenár 40 obj.% etanolu v disolučnom médiu. Väčšina testovaných kapsúl obsahovala ako náplň obalené pelety alebo granuláty, ktoré nevyhoveli testu alkoholovej rezistencie. Aj na tomto príklade je zrejmé, ako dôležité je už pri vývoji časticových liekových foriem opiátových analgetík zakomponovať disolučné testovanie v prítomnosti etanolu³².

V ďalšej štúdií autori skúmali uvoľňovanie tramadolu z matricových tabliet Ultram ER, Tridural a kapsúl T-long v prítomnosti etanolu. Disolúcia tramadolu z prípravkov Ultram ER a T-long v prítomnosti 20 obj.% etanolu sa zvýšila o 40 % a 75 % po 4 hodinách disolučného testu. Na druhej strane, z prípravku Tridural bolo uvoľňovanie tramadolu v rovnakých podmienkach signifikantne nižšie. Tieto pozorovania autori pripisujú rozdielom v mechanizme riadeného uvoľňovania liečiva a rozpustnosti použitých excipientov v etanole. Formulácia prípravku Tridural obsahuje modifikovaný preželovaný kukuričný škrob zabezpečujúci uvoľňovanie liečiva po dobu 24 hodín, pričom nenapučiava v prítomnosti etanolu. Tablety sú ďalej obalené xantánovou gumou, ktorá svojimi vlastnosťami tiež prispieva k alkoholovej rezistencii tejto formulácie. Prípravok T-long obsahuje tramadolové pelety obalené Eudragit NE30D, ktorý riadi uvoľňovanie liečiva, ale zároveň je rozpustný v etanole. Prítomnosť tohto typu Eudragitu aj v matricových tabletách Ultram ER poukazuje na to, že polyméry rozpustné v etanole nemôžu byť zakomponované do opiátových liekových foriem s predĺženým uvoľňovaním, keďže „dose dumping“ liečiva môže viesť k závažným nežiaducim účinkom, ako je útlm dychového alebo kardiovaskulárneho centra³³.

Ďalšia práca sa zaoberá hodnotením vplyvu etanolu a štúdiom mechanizmu uvoľňovania modelového opiátového liečiva tramadolium-chloridu z troch rôznych matricových formulácií tvorených polymérami na báze hypromelózy (HPMC K15), polyvinylalkoholu (Paratek SRP 80) a polyvinylacetátu (Kollidon SR). Vo všetkých prípadoch boli skúmané polyméry schopné zaistiť predĺžené uvoľňovanie dobre rozpustného tramadolium-chloridu a zabezpečiť odolnosť voči pôsobeniu etanolu až

do koncentrácie 40 obj.%. Študované mechanizmy uvoľňovania tramadolium-chloridu poukazujú na prevažujúcu difúziu liečiva z formulácie F1 (Kollidon SR) a kombinovaný mechanizmus difúzie a erózie matricovej štruktúry v prípade formulácií F2 (HPMC K15M) a F3 (Parteck SRP 80)³⁴.

V ďalšej štúdií²⁰ sa pripravili a hodnotili hydrofilné matricové formulácie s novými experimentálnymi xerogélmi pripravenými sprejovým sušením kombinovaných hydrogélů obsahujúcich najmä polyméry na báze betaglukánu a arabinogalaktanu. Bolo dosiahnuté predĺžené uvoľňovanie tramadolium-chloridu po dobu 12 hodín z formulácií obsahujúcich 40,0 hm.% vybraných xerogélov. V prítomnosti 40 obj.% etanolu v disolučnom médiu nedošlo k nežiadúcemu nárazovému uvoľneniu opiátového liečiva, všetky testované xerogély vykazovali pomalšie uvoľňovanie tramadolium-chloridu v prítomnosti etanolu ako dôsledok horšej priepustnosti xerogélovej matrice pre etanol. Rovnako bola preukázaná abuse rezistencia xerogélových formulácií voči injekčnej a extrakčnej forme zneužitia opiátovej liekovej formy.

6. Záver

Cieľom práce bolo poukázať na spôsoby, ktorými je možné zabrániť nemedicínskemu zneužívaniu liekov s obsahom opiátových analgetík. Nové formulácie s obsahom opioidných analgetík sú vyvíjané so zámerom obmedziť ich zneužívanie prostredníctvom ovplyvnenia farmakokinetiky liečiv zabudovaním fyzikálnych bariér do vyvíjanej formulácie (polymérne gélotvorné látky), pridaním averzných látok vyvolávajúcich nepríjemné senzoricke vnemy alebo zapracovaním látok, ktoré antagonizujú opioidný účinok v prípade nepovolenej manipulácie s liekovou formou. Veľmi dôležité je v prípade opiátových liekových foriem s predĺženým uvoľňovaním liečiva venovať rovnako pozornosť aj testovaniu odolnosti voči vplyvu rôznych koncentrácií etanolu, aby sa zabránilo nárazovému uvoľneniu celej dávky opiátu.

Zoznam použitých skratiek

ADP	abuse deterrent property, schopnosť odradiť od zneužitia
AUC	plocha pod krivkou
c_{max}	maximálna koncentrácia liečiva v plazme
FDA	Food and Drug Administration, Úrad pre kontrolu liečiv a potravín
HPMC	hydroxypropylmetylcelulóza (hypromelóza)
PEG	polyetylén glykol
PVA	polyvinylalkohol

LITERATÚRA

- Schneider J. P., Matthews M., Jamison R. N.: *CNS Drugs* 24, 805 (2010).
- Webster L. R., Viscusi E. R., Brown C., Dayno J. M.: *Curr. Med. Res. Opin.* 34, 893 (2018).
- Rabišková M.: *Moderní lékové formy pro orální a perorální aplikaci*. Univerzita Komenského, Bratislava 2009.
- Bartholomeus J. H., Areknau-Marić E., Galia E.: *Expert Opin. Drug Delivery* 9, 879 (2012).
- Meier B.: *Pain Killer – An Empire of deceit and the origin of American opioid epidemic*. Random House, Portland 2018.
- Schaeffer T.: *J. Med. Toxicol.* 8, 400 (2012).
- Dolgin E.: *Nature* 522, 60 (2015).
- Rádl S.: *Chem. Listy* 110, 662 (2016).
- Skak N., Elhauge T., Dayno J. M., Linhardt K.: *J. Opioid Manag.* 13, 465 (2017).
- Nguyen V., Raffa R. B., Taylor R., Pergolizzi J. V.: *J. Clin. Pharm. Ther.* 40, 629 (2015).
- Maincent J., Zhang F.: *Int. J. Pharm.* 510, 57 (2016).
- Pergolizzi J. V., LeQuang J. A.: *Pain Pract.* 14, 204 (2014).
- Webster L. R.: *Pain Manag.* 1, 417 (2011).
- Webster L. R.: *Pain Med.* 10, 124 (2009).
- Webster L. R., Bath B., Medve R. A.: *Expert Opin. Investig. Drugs* 18, 255 (2009).
- Rauck R. L.: *Pain Pract.* 19, 443 (2019).
- Mastropietro D. J., Omidian H.: *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 11, 193 (2015).
- Akshata K., Samarth K.: *J. Chem. Pharm. Res.* 8, 362 (2016).
- Sathyan G., Sivakumar K., Thippawong J.: *Curr. Med. Res. Opin.* 24, 297 (2008).
- Veverka M., Dubaj T., Veverková E., Šimon P., Husár Š., Tomanová K., Jorík V.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 129, 132 (2019).
- Darwish M., Bond M., Tracewell W., Robertson P.: *J. Pain* 13, 76 (2012).
- Fazio G., Ferrara F., Barbaro G., Alessandro G., Ferro G., Novo G., Novo S.: *Curr. Pharm. Des.* 16, 3490 (2010).
- Sundari P. T., Sumakanth M., Reddy S.: *J. Chem. Pharm. Res.* 8, 229 (2016).
- U.S. Department of Health and Humann Services: *General Principles for Evaluating the Abuse Deterrence of Generic Solid Oral Opioid Drug Products: Guidance for Industry* (November 2017). <https://www.fda.gov/media/96643/download>, stiahnuté 15. 10. 2019.
- Gupta A., Mishra A. K., Gupta V., Bansal P., Singh R.: *Int. J. Appl. Pharm. Biol. Res.* 1, 1 (2010).
- European Medicines Agency – Committee for medicinal products for human use: *Guideline on the non-clinical investigation of the dependence potential of medicinal products* EMEA/CHMP/SWP/94227/2004 (Marec 2006).
- <https://www.ema.europa.eu/en/non-clinical-investigation-dependence-potential-medicinal-products>, stiahnuté 21.11.2019.
- Havens J. R., Leukefeld C. G., Deveaugh-Geiss A.M., Coplan P., Chilcoat H. D.: *Drug Alcohol Depend.* 139, 9 (2014).

29. Anand O., Yu L. X., Conner D. P., Davit B. M.: *AAPS PharmSciTech.* 3, 328 (2011).
30. Vraníková B., Franc A., Gajdziok J., Vetchý D.: *Chem. Listy* 110, 126 (2016).
31. Severtson S. G. a 11 spoluautorov: *Drug Alcohol Depend.* 168, 219 (2016).
32. European Medicines Agency – Committee for medicinal products for human use: Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage form EMA/CPMP/EWP/280/96 (November 2014).
33. <https://www.ema.europa.eu/en/pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms>, stiahnuté 21.11.2019.
34. Smith A. P., Moore T. W., Westenberger B. J., Doub W. H.: *Int. J. Pharm.* 398, 93 (2010).
35. Traynor M. J., Mannion R. O., Weingarten B., Fanelli R. J., Stiles G. L.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 34, 885 (2008).
36. Husár Š., Sýkorová M., Rumlová K., Vladovičová B., Bednárová A.: *Chem. Listy* 113, 429 (2019).

Š. Husár^{a,b}, M. Sýkorová^a, K. Rumlová^a, K. Chomaničová^a, B. Vladovičová^b, and A. Bednárová^b
(^a*Department of Pharmaceutical Chemistry, Comenius University, Bratislava*, ^b*Saneca Pharmaceuticals a.s., Hlohovec*): **Formulation of Abuse-Resistant Opiates Drug Dosage Forms**

Prescription opioid abuse is a worldwide growing significant health problem. For that reason, the manufacturing of abuse-deterrent dosage forms is highly important. Alcohol is likely to interact with the drug product and causes a sudden drug liberation (i.e., dose dumping), which possibly results in dangerous side effects and poses a serious safety concern. Thus, it is necessary to develop robust dosage forms that are resistant to the effects of various ethanol concentrations in order to eliminate the risk of immediate release of the entire opioid dose. In this article we review the current information available for drug products and existing formulation strategies that prevent both drug abuse and ethanol-induced dose dumping. These studies may provide insight into how various technologies may differ in their ability to deter opiate drugs abuse.

Keywords: opiates, drug abuse, prolonged release, alcohol resistance