

Lékové formy odolné proti zneužívání

doc. PharmDr. Jan Gajdziok, Ph.D.

gajdziokj@pharm.muni.cz

Ústav farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta, MU

Úvod

- neterapeutické užívání léčiv je celospolečenský celosvětový problém
- zdravotnický + ekonomický + lidský

- formulace fyzikálně + chemicky odolných LP (změna FK po manipulaci)
- interakce s alkoholem



Obsah

- přehled principů užívaných proti zneužívání
- technologie výroby LF omezujících zneužití léčiv
- příklady LP k jednotlivým technologiím - ADF přípravky
- nové přístupy ve fázi výzkumu a vývoje
- alkohol a dose-dumping



- **zneužívání léků**
- **závislost**
- **opioidní analgetika**
- **modifikace lékové formy**
- **odolnost proti manipulaci**

Vymezení pojmů

Zneužívání léků - aplikace za účelem navození jiného než terapeutického účinku nebo užívání neobvykle vysokých dávek po neobvykle dlouhou dobu

Syndrom závislosti = nemoc - soubor emočních, kognitivních, behaviorálních a somatických změn, v důsledku opakovaného užívání návykových a psychotropních látek

- silná potřeba získat látku – craving
 - neschopnost kontroly a sebeovládání ve vztahu k užívání návykové látky
 - růst tolerance
 - abstinční syndrom při vysazení
 - zanedbávání ostatních činností ve prospěch látky
 - užívání látky i přes nežádoucí následky
- *alkohol, opioidy, kanabinoidy, sedativa a hypnotika, kokain, stimulancia (včetně kofeinu), halucinogeny, tabák, prchavá rozpouštědla...*
- nezpůsobující závislost: antidepresiva, laxativa, neopioidní analgetika, vitamíny...
- nadměrná preskripce, špatná informovanost pacienta

„Aplikace léků za účelem navození jiného než terapeutického účinku nebo užívání neobvykle vysokých dávek po neobvykle dlouhou dobu.“

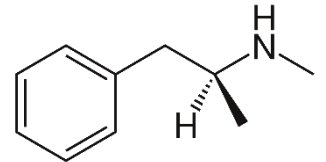
Zneužívání léčiv

- **Globální** zdravotnický i ekonomický problém (Opioidová krize v USA – zvyšující se preskripce a dostupnost opioidů v posledních 20 letech)
 - 600k mrtvých na předávkování za posledních 25 let!!! (IV.2020-IV.2021 – 76k mrtvých!!!, o rok dříve „jen“ 50k)
- ČR - Národní konference „Psychoaktivní léky 2020“
 - problémy s nadužíváním mají ve vyšší míře ženy a populace seniorů (poruchy spánku, benzodiazepinová demence, deprese, atd.)
 - v roce 2020 odhadem 900k lidí v ČR!!!
- U LF s řízeným uvolňováním léčiva dochází vnějšími vlivy k uvolnění celého obsahu účinné látky v krátkém časovém úseku – **dose dumping**
- Vnější vlivy – **mechanická** (řezání, drcení, mletí) + **chemická** (rozpuštění LF, kombinace s alkoholem) manipulace

Surová data



- 2011-2016 OECD (25 zemí): úmrtí související s opioidy >20 % (USA, Kanada, Švédsko, Norsko, Irsko, Anglie a Wales)
- 2016 USA: 1,7 mil osob > 12 let užívajících stimulantia z toho 667k MAF
- 2012-2018 EMCDDA: předávkování osob nad 50 let vyšší o 75 %
- 2018 EU: 8 300 úmrtí na předávkování
- 2016 ČR: problém s nadužíváním psychoaktivních léků (opioidní analgetika, sedativa, hypnotika) 600-770k osob 15-64 let
- 2020 ČR: 900k (8-10 % dospělých)

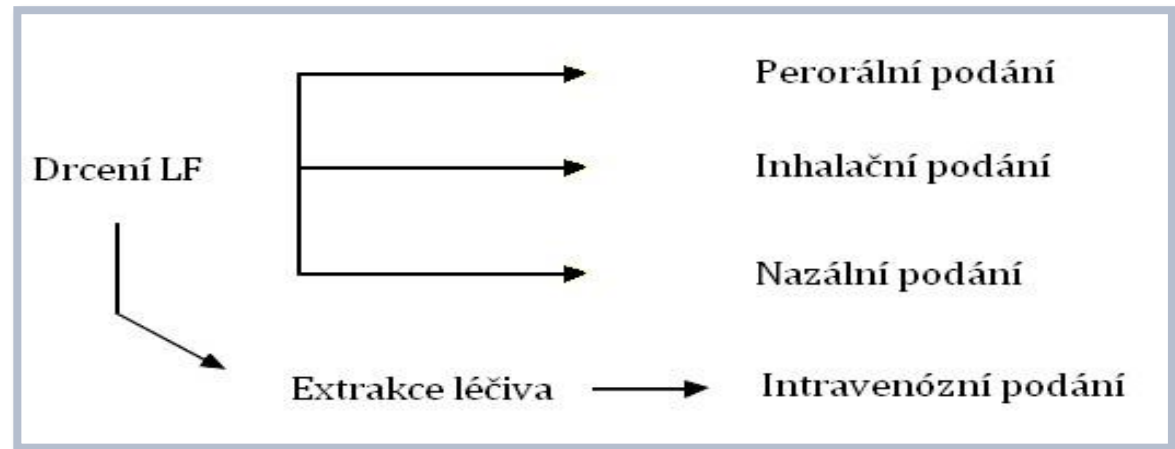
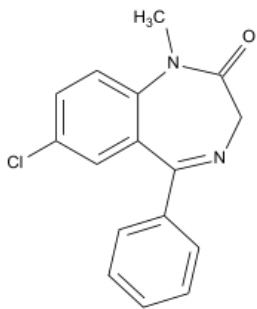


– **propracovanější protidrogová politika**

– **technologie formulací LF znesnadňujících zneužití**

Nejčastěji zneužívané léčiva a LF

- Opioidní analgetika, hypnotika, sedativa, psychostimulancia
- Nezpůsobující závislost: antidepresiva, laxativa, neopioidní analgetika, vitamíny, atd.
- Tablety, tobolky, transdermální LF, sublingvální a bukální filmy, parenterální LF



Aplikační cesty podání při zneužívání léčiv

Strategie omezující/odrazující od zneužití

1. **Fyzické bariéry** - zabránění žvýkání, drcení, řezání, strouhání PLF
2. **Chemické bariéry** - omezení extrahovatelnosti (voda, alkohol, org. rozp.)
3. **Kombinace agonistů a antagonistů** - narušují, snižují nebo ruší euforii spojenou s působením na opioidní receptory
4. **Averze** - vyvolání nepříjemného účinku, pokud je s LP manipulováno před užitím nebo je použita vyšší dávka
5. Aplikační systémy se **specifickým uvolňováním** API nebo způsobu aplikace léčiv, které zajišťují odolnost vůči zneužívání (depotní injekce, implantáty)
6. **Proléčiva** - neaktivní do biotransformace v organismu (nitrožilní injekce nebo intranasální zneužívání neatraktivní)
7. **Kombinované přístupy**

Klasifikace přístupů formulací odolných LF

- technologie úpravy se zaměřují na známé nebo očekávané cesty zneužívání
- extrahovatelnost účinné látky
- biologickou dostupnost po manipulaci s LF
- zabránění distribuci léčiva v organismu po užití alternativní aplikační cestou
- snížení účinku látky po manipulaci s LF



Primární přístup zabraňující zneužití léčiv

- Zaměřuje se na **neoprávněnou manipulaci** s LF (fyzikální i chemickou)
- Zvyšuje čas a energii potřebné na vytvoření formy vhodné ke zneužití
- Často se využívají kombinace

Fyzikální a
chemická bariéra

Přídavek
modifikátorů
viskozity

Modifikace
rychlosti absorpce

Modifikace
rozpustnosti léčiva

Fyzikální a chemická bariéra

- vrstva **zabraňující rychlému uvolnění léčiva**, mechanicky a chemicky odolná
 - **polyethylenoxid** (plasticky deformovatelný, gelující); **isobutyrate acetate saccharose** – SAIB (*in situ* rigidní gel, viskózní lipofilní kapalina), **polykarbofily, karbomery, HPMC, xanthanová klovatina** (pevnost + gelovatění - nevhodné k injekčnímu, nasálnímu, inhalačnímu zneužití)
 - **vosky, oxid titaničitý, mastné kyseliny** – zvýšená mechanická odolnost proti manipulaci
- **matricové lékové systémy s vysokou mechanickou odolností**
 - PEO, SAIB, karbomery, xanthan, hypromelóza + vhodné postupy při výrobě (HME, tepelné ošetření)

Fyzikální a chemická bariéra – nejdůležitější pomocné látky

Polyethylenoxid (PEO, PEG)

- ve vodném prostředí rychle hydratuje, gelovatí
- plastická deformovatelnost – problematické drcení
- termoplastické vlastnosti - HME

Isobutyrát acetát sacharózy (SAIB)

- esterifikace dvou octových kyselin na molekulu sacharózy
- bezbarvá, viskózní kapalina bez chuti, vysoce lipofilní
- nosič léčiva při injekčním podání - *in situ* viskózní depo
- zvýšení mechanické odolnosti pevných LF

Karbomery

- akryláty
- enormní absorpce vody – gelovatění (nevhodné pro i.v., nasální ani inhalační)

Xanthanová klovatina

- aniontový polysacharid bakteriálního původu
- hydratace - gelovatění

Hypromelóza

Fyzikální a chemická bariéra

Technologie	Vlastník technologie	LP	Výrobce	Léčivá látka	Léková forma	Pomocná látka
DETERx [®]	Collegium Pharmaceutical, Inc. (USA)	Xtampza [®]	Collegium Pharmaceutical, Inc. (USA)	oxykodon	Tobolka ER	Vosky a mastné kyseliny
Intac [®]	Grünenthal GmbH (D)	Nucynta [®]	Janssen Pharmaceuticals, Inc. (USA)	tapentadol	Tableta ER	PEO
		Opana [®]	Endo Pharmaceuticals, Inc. (IRL)	oxymorfon	Tableta ER	PEO
Oradur [™]	Pain Therapeutics Inc. (USA) Durect Corporation (USA)	Remoxy [™]	Pain Therapeutics, Inc. (USA)	oxykodon	Tobolka ER	SAIB
		ORADUR [®] -Methylfenidát	Orient Pharma Co., Ltd. (TWN)	methyfenidát	Tobolka ER	SAIB
OraGuard [™]	CIMA labs Inc. (USA)	Vantrela [®]	Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (ISR)	hydrokodon	Tableta ER	HPMC
Securel [™]	Relmada Therapeutics, Inc. (USA)	LevoCap [®]	Relmada Therapeutics, Inc. (USA)	levorfanol	Tobolka ER	HPMC
RESISTEC [™]	Purdue Pharma L.P. (USA)	OxyContin [®]	Purdue Pharma L.P. (USA)	oxykodon	Tableta ER	PEO
		Hysingla [™]	Purdue Pharma L.P. (USA)	hydrokodon	Tableta ER	PEO

Technologie	Vlastník technologie	LP	Výrobce	Léčivá látka	Léková forma	Pomocná látka
SentryBond [™]	Inspirion Delivery Technologies LLC (USA)	MorphaBond [™]	Inspirion Delivery Technologies LLC (USA)	morfin	Tableta ER	Xanthanová klovatina, HPMC
		Roxybond [™]	Inspirion Delivery Technologies LLC (USA)	oxykodon	Tableta IR	Xanthanová klovatina, HPMC
Guardian [™]	Egalet Corporation (USA)	Arymo [®]	Egalet Corporation (USA)	morfin	Tableta ER	PEO
OROS [®] Push-Pull [™]	ALZA Corporation (USA)	Exalgo [™]	Mallinckrodt Pharmaceuticals (IRL)	hydromorfon	Tableta ER	PEO
Acuform [®]	Depomed, Inc. (USA)	Xartemis [®]	Mallinckrodt Pharmaceuticals (IRL)	oxykodon paracetamol	Tableta ER	PEO

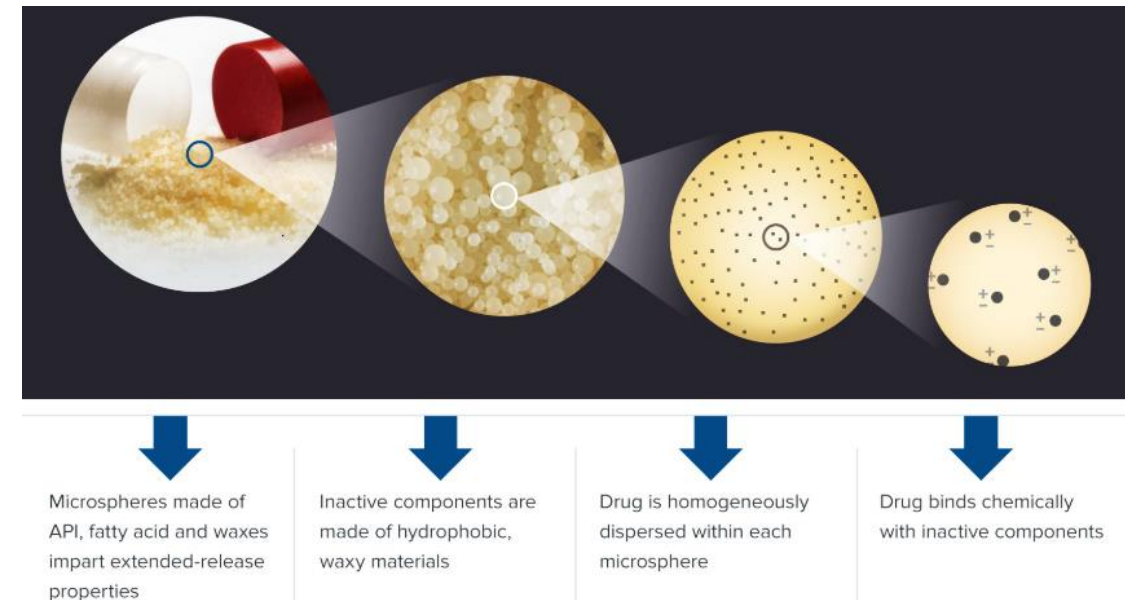
Fyzikální a chemická bariéra

DETERx – patent Collegium Pharmaceutical, Inc. (USA)

- fyzikální odolnost k drcení, žvýkání i chemické extrakci
- sprejové chlazení
- CR

Xtampza ER – oxykodon myristát (nerozp.)

- extrahovatelnost 12 % (vs. 83-98 % u HCl)
- 2016 FDA – lék zabraňující zneužívání
- lipofilní matricové mikročástice s kys. myristovou, včelím/karnaubským voskem, polyoxylglyceridy, steranem Mg a koloidním oxidem křemičitým v HPMC tobolce
- možno vysypat
- po roztavení rychle tuhne – omezení i.v.



Fyzikální a chemická bariéra

Intac – patent Grünenthal GmbH (Německo)

- HME vysokomolekulárního PEO
- matricové tbl. x pelety
- odolnost k drcení - vysoká pevnost ~ 500 N (nasální)
- gelovatělní (i.v.)

Nucynta ER

- tapentadol HCl, FDA 2011

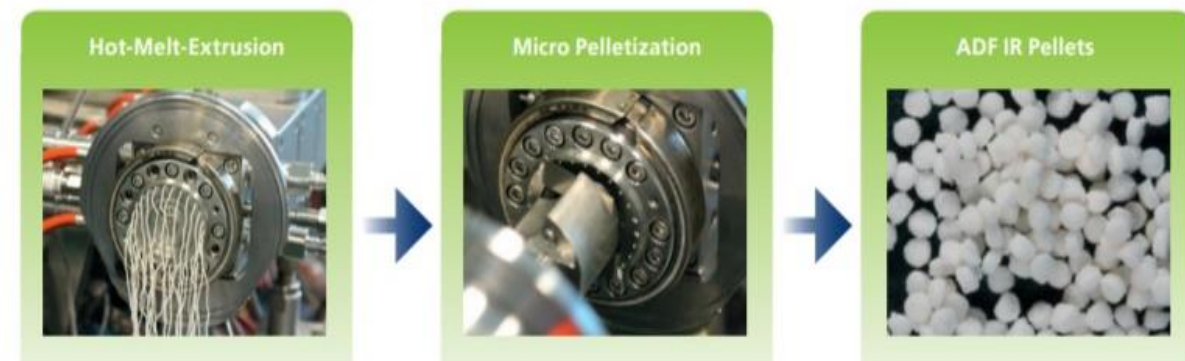
Opana ER

- oxymorfon HCl
- reformulace zneužívaného LP stejného jména

ER dosage form



IR dosage form



Fyzikální a chemická bariéra

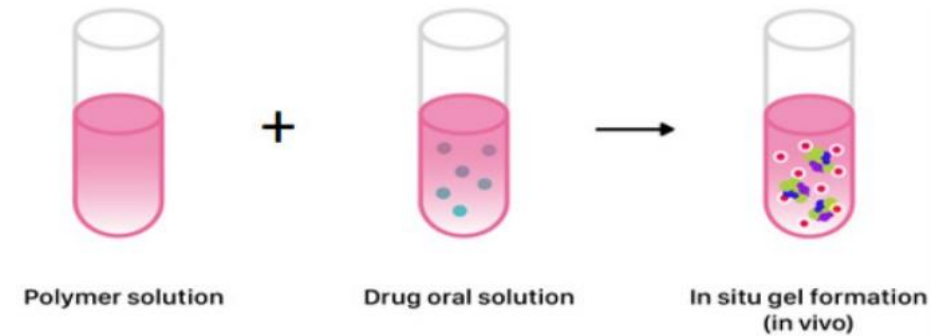
ORADUR – patent Pain Therapeutics a Durect Corporation (USA)

- viskózní kapalná směs SAIB (nerozpustný), acetobutyrátu celulózy (CAB) a esteru kyseliny mléčné (rozpouštědlo)
- tvrdá tobolka
- vhodné pro hydro i lipofilní léčiva
- rigidní *in situ* gel
- SAIB viskózní v rozmezí teplot -80 do +100 °C - formulace odolná vůči mrazení i zahřívání
- obsah tobolky je nerozpustný ve vodě
- odolné vůči i.v. i nasálnímu zneužití

Remoxy – oxykodon HCl

- odolnost i vůči EtOH
- doposud neschváleno

ORADUR®-Methylfenidát ER – Tchaiwan (2019)



A.



B.



MUNI
PHARM

Fyzikální a chemická bariéra

OraGuard – CIMA labs Inc. (USA)

- granulát s vysokým podílem polymerů (EC, HPMC)
- obal (EC, Gly-behenát)
- extragranulární HPMC
- lisování do CR tbl.
- mechanická odolnost, EtOH rezistence, gelovatění

Vantrela ER

- hydrokodon bitartrát
- FDA 2017



Fyzikální a chemická bariéra

RESISTEC – patent Purdue Pharma L.P. (USA)

- termoplastické lisování PEO tbl.
- gelovatění

Oxycontin – oxykodon, reformulace 2010



SentryBond – Inspirion Delivery Technologies LLC (USA)

- DC tbl. HPMC + xanthan, CR obal Eudragit NE
- odolnost, gelovatění, EtOH rezistence

RoxyBond IR – morfin sulfát

– FDA 2015

MorphaBond – oxykodon, bez Eudragit NE

– FDA 2017

Roxicodone



RoxyBond



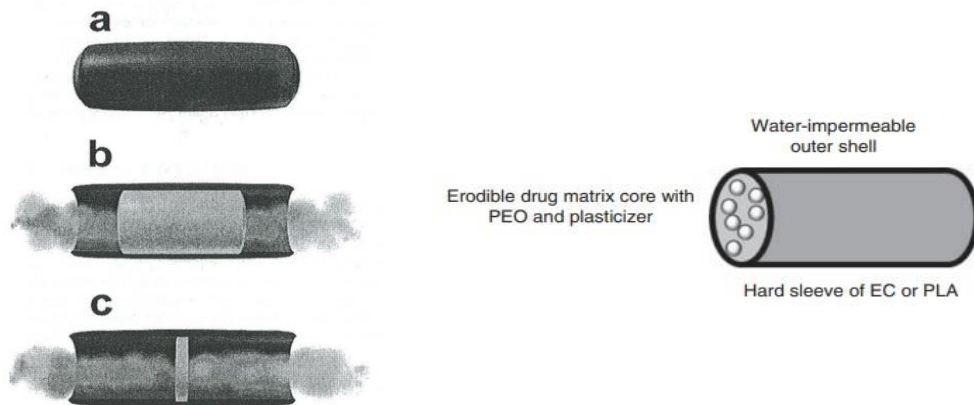
Fyzikální a chemická bariéra

GUARDIAN – Egalet Corporation (USA)

- IR i CR
- vstříkování rozehřátého PEO s PEG-monostearát do pevné formy
- nerozpustný obal EC + CSA
- uvolňování erozí válcové tbl.

Arymo ER

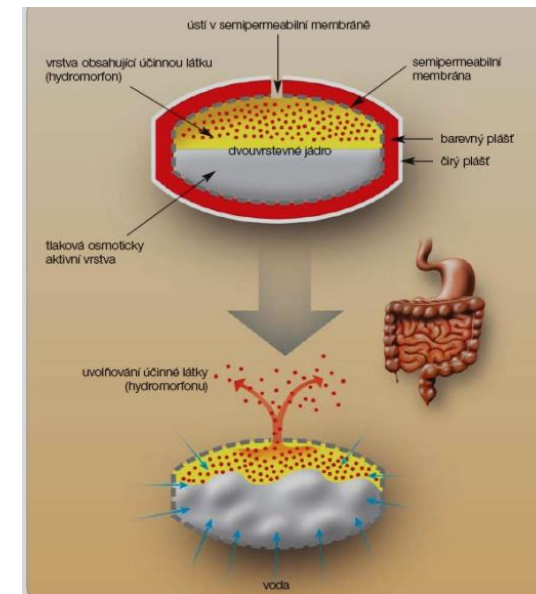
- morfin sulfát, FDA 2017
- mech. odolnost, gelovatění



OROS Push-Pull – patent ALZA Corporation (USA)

- osmotická pumpa
- dvouvrstvé jádro tbl. a obal z polopropustné mech. odolné membrány
- I. vrstva – API + PEG + PVP
- II. vrstva – PEO + NaCl + HPC
- pronikání vody skrz semipermeabilní membránu, nasycený roztok + bobtnání polymerů
- uvolnění léčiva přes laserem vytvořený otvor

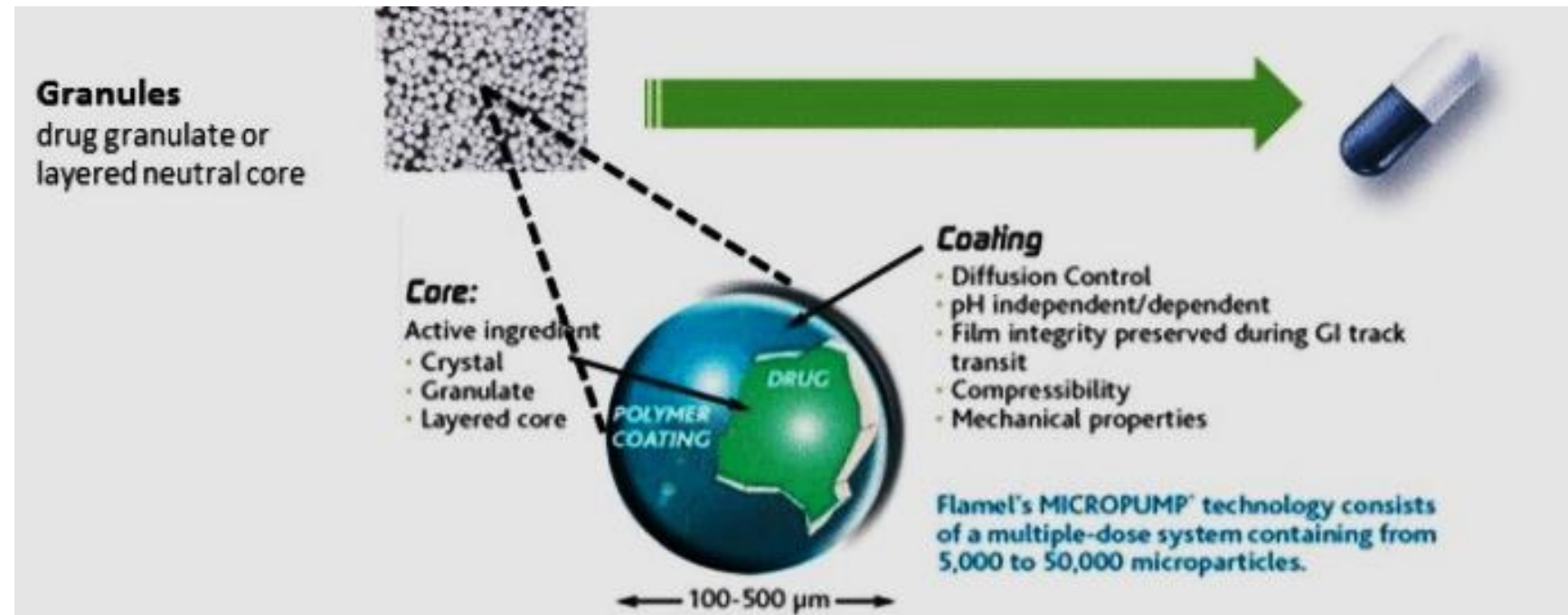
- ## Exalgo
- hydromorfon HCl
 - FDA 2010
 - mech. odolnost



Fyzikální a chemická bariéra

Trigger lock + Micropump – Avadel Pharmaceutical (Irsko)

- inertní jádra mikročástic potažená API nebo matricová
- vrstva lipidů a polymerů
- možnost více vrstev různých API
- až 88 % API, vysoká mech. odolnost
- možnost kombinace s PL zvyšujícími viskozitu (HPMC, PEO)



Přídavek modifikátorů viskozity

- vhodné pro PLF – přídavek ve vodě gelující látky
- omezení nazálního a i.v. zneužití + snížení rychlosti uvolňování
- *Přírodní polymery* – algináty, škroby, arabská klovatina, xanthanová klovatina
- *Polosyntetické polymery* – hypromelóza, karmelóza sodná sůl
- *Syntetické polymery* – PEO, kyselina polymléčná, kyselina polyglykolová, karbomery

Přídavek modifikátorů viskozity

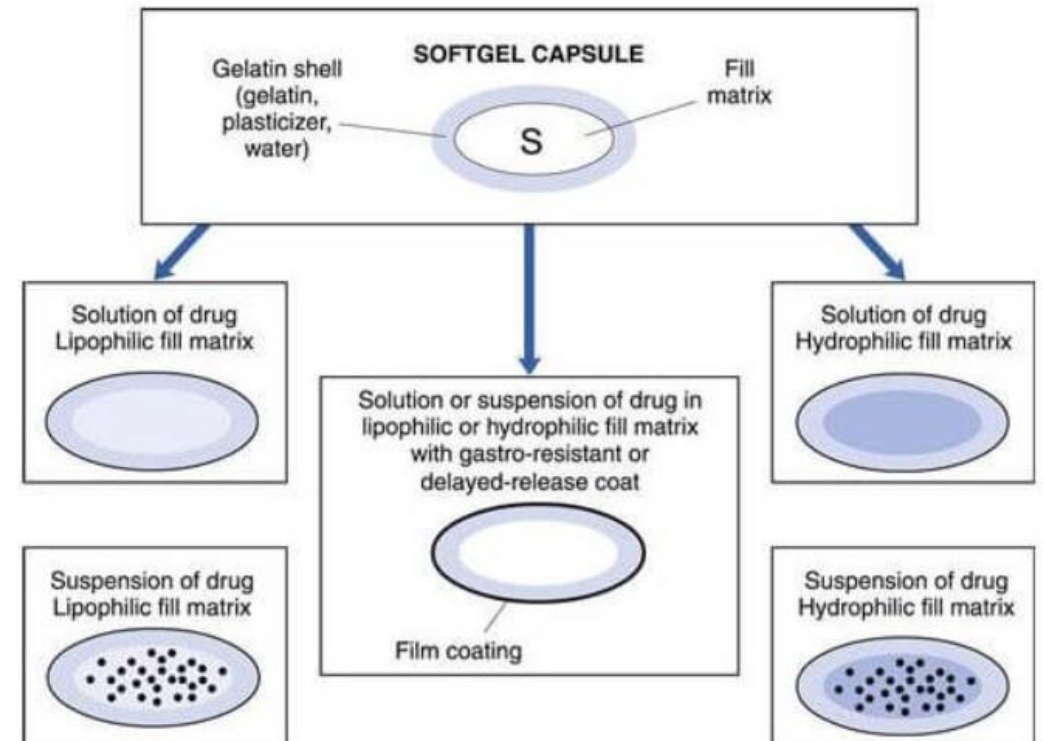
BeadTek – Alkermes Pharma (Irsko)

- dva typy nerozeznatelných pelet – I. API + II. PEO
- aglomerace pohybem ve fluidním zařízení
- tangenciální nástřik pojiva PVP v IPA

Zohydro ER – hydrokodon bitartrát, FDA 2013

Optigel Lock – Catalent Inc. (USA)

- měkká tobolka
- obsah kapalné nebo polotuhé disperze API
- gelotvorné polymery – HPMC, PEO

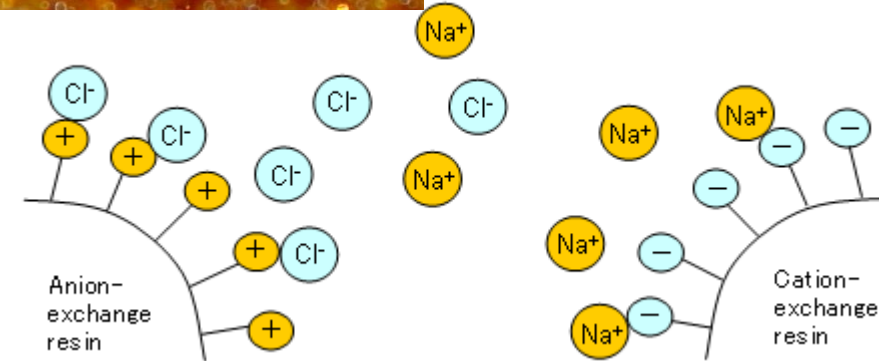


Modifikace rychlosti absorpce

- využití iontoměničových pryskyřic
- pryskyřice váží nabitá léčiva a zajišťují CR (polyrezináty)
- iontovýměna obvykle za Na^+ nebo Cl^- ionty z GIT tekutiny
- rovnováha iontovýměny závisí na typu pryskyřice, velikosti částic a množství léčiva
- zvýšení dávky nevede ke zvýšení rychlosti uvolňování léčiva

Nobuse – Tri Pharma (USA)

- pryskyřice
- PVAc obal (modifikace uvolňování, mech. odolnost)



Modifikace rozpustnosti léčiva

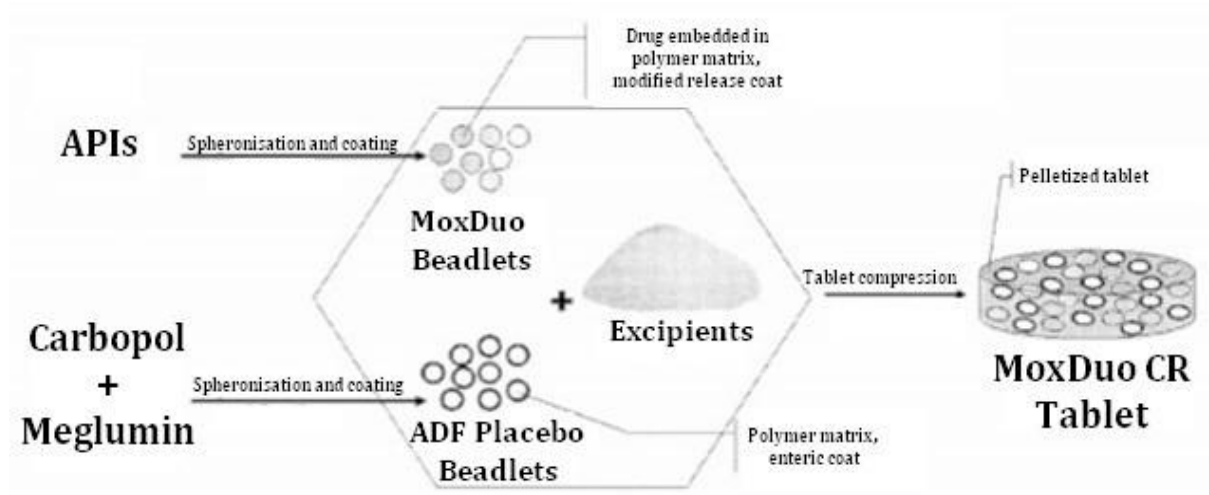
- zajistit aby se léčivo v organismu absorbovalo, ale zároveň, aby se snížilo riziko případného zneužití
- rozpustnost API závislá na t, pH, velikosti částic, rozpouštědle, atd.
- změna **pH** po manipulaci, dojde k vysrážení léčiva a znemožnění injekčního podání
- **meglumin** – alkalizace vedoucí k vysrážení metadonu (obtížná filtrovatelnost a extrakce)
- **uhličitany** – pro léčiva rozpustná při nízkém pH – při předávkování omezují rozpustnost

Stealth Beadlets – patent QRxPharma Limited (Austrálie)

- hydrofilní i hydrofobní PL + meglumin
- kombinovaný přístup – mechanická odolnost, gelovatění, omezení rozpustnosti

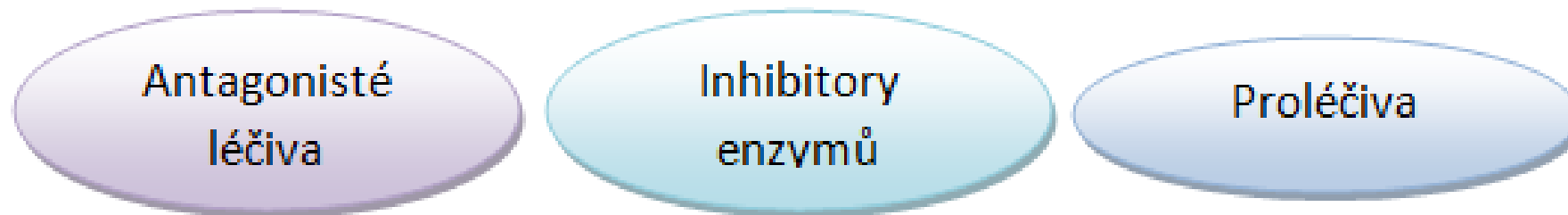
MoxDuo CR – oxykodon + morfin

- 3 typy pelet, sferonizace, lisování do tablet
- pelety s megluminem obaleny Eudr L – rozpustnost v distálních částech střeva

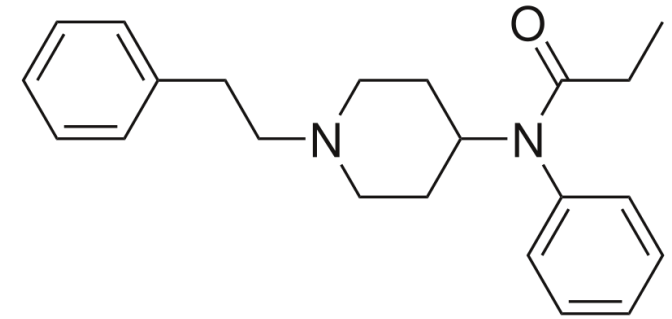


Sekundární přístup zabraňující zneužití léčiv

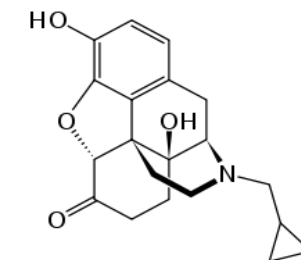
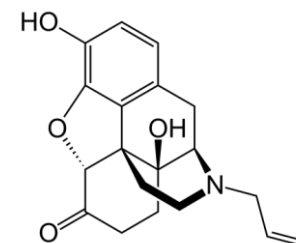
- Upravují se obsahové látky v lékové formě tak, aby za určitých okolností rušily účinek léčiva, kvůli kterému dochází ke zneužívání
- Nedochozí k úpravě fyzikální vlastnosti lékové formy, jako tomu je u úprav LF primárním přístupem



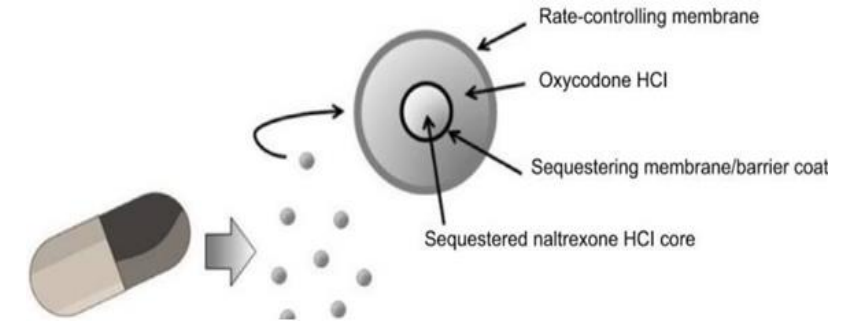
Antagonisté léčiva



- využívají se u opioidů
- antagonisté blokují euforizující účinek (vyšší afinita k receptorům) pouze tehdy, pokud je s LF manipulováno
- bez manipulace antagonistista účinek nemá
- **Naloxon** - v LF se neizoluje, biologická dostupnost je po **p.o.** užití velmi nízká (2 %) – silný first-pass
- **Naltrexon** - v LF se izoluje vytvořením odděleného jádra (spodní vrstvy) od léčiva membránou (obalem) a jeho antagonistické působení se objevuje pouze po fyzikální manipulaci



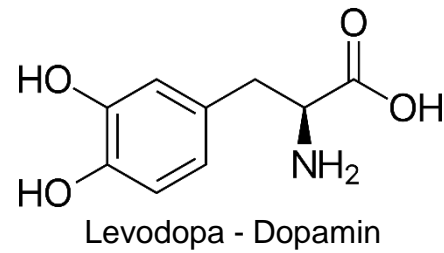
Antagonisté léčiva



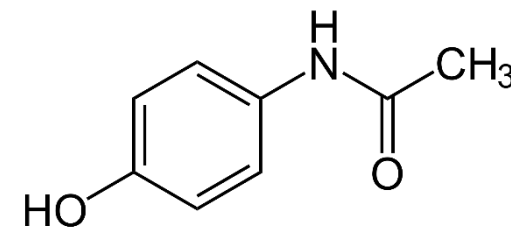
Troxyca® ER

LP	Výrobce	Léková forma	Účinná látka/antagonista	Pozn.
Targiniq™	Purdue Pharma L.P. (USA)	Tableta ER	Oxykodon/Naloxon 2:1	PEO – mechanická odolnost, gelovatění Termoplastické lisování
Troxyca®	Pfizer Inc. (USA)	Tobolka ER	Oxykodon/Naltrexon 100:12	Pelety – plášť API, jádro antagonisty Po rozdrobení omezení nasálního a i.v. zneužití
Embeda®	King Pharmaceuticals, Inc. (USA)	Tobolka ER	Morfin/Naltrexon 100:4	Pelety – vrstvení na neaktivní sacharózová jádra, 2 oddělené vrstvy
Valoron® N	Pfizer Deutschland GmbH (D)	Tableta ER	Tilidin/Naloxon 100:8	1978, omezení i.v.
Suboxone®	Reckitt Benckiser Group (GBR)	Sublingvální tableta ER	Buprenorfin/Naloxon 4:1	Nově i filmová forma Omezení i.v.
Talwin® NX	Sanofi Aventis (FRA)	Tableta	Pentazocin/Naloxon 100:1	

Proléčiva



Levodopa - Dopamin



Proparacetamol (i.v) – Paracetamol (nízká rozpustnost a stabilita ve fyziologických tekutinách)

- API často - nízká biodostupnost, rozpustnost, absorpce, silný F-P, nestabilita, špatná specifita místa účinku, nepříznivé organoleptické vlastnosti, toxicita
- Proléčivo může zlepšit fyzikálně-chemické vlastnosti (rozpustnost, chemickou stabilitu, chuť, zápach), receptorovou selektivitu, FK a FD vlastnosti i terapeutický index
- Do organismu vstupují jako neaktivní - biotransformace (enzymaticky x neenzymaticky)
- Obvykle cílená chemická modifikace
- Vyskytují se i přirozeně – fytoestrogeny, levodopa
- **Omezení biodostupnosti léčiva po užití přípravku jinou cestou (p.o.) – nutná aktivace v GIT**

Proléčiva

Vyvanse - Takeda Pharmaceutical Company (Japonsko)

- proléčivo tvořeno kovalentní vazbou mezi dextroamfetaminem a lysinem (lisdexamfetamin)
- ADHD
- hydrolyzován na aktivní látku, i.v. podání trojnásobné T_{max}



Apadaz - KemPharm (USA)

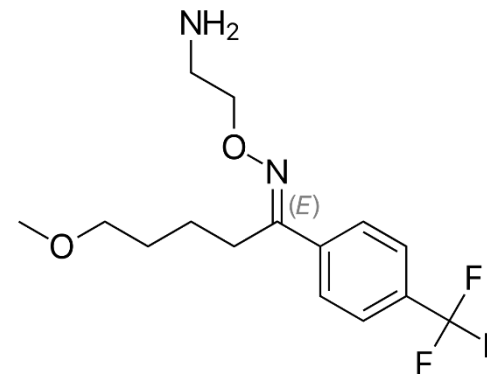
- hydrokodon + kys. benzoová = bezhydrokodon – bioaktivace v GIT (štěpení esterová vazby)
- paracetamol

Benzhydrocodone is a prodrug of hydrocodone that is activated in the GI tract



Inhibitory enzymů

- Zatím bez klinického využití
- **Blokace enzymatické přeměny vzniku aktivnějších metabolitů**
- Inhibitor oddělen podobně jako u naltrexonu
- CYP2D6 transformuje kodein a hydrokodon na aktivnější metabolity morfin a hydromorfon
 - inhibítorem tohoto enzymu použitelným právě u této skupiny léčiv je fluvoxamin (SSRI antidepresivum)



Terciární přístup zabraňující zneužití léčiv

- Neomezuje možnost manipulovat s LF, ale znepríjemňují se pocity při zneužití (po manipulaci, předávkování, změně aplikační cesty)
- Využití **dráždivých látek** pro nasální a inhalační; **barviv** nebo látek **způsobujících nevolnost** pro p.o.
- Často kombinace s jinými přístupy

Averzivní látky

- Vyvolání nepříjemných sensorických vjemů
- Problémem je individuální vnímavost
- Většinou jsou averzivní činidla izolována – působení po manipulaci s LF, předávkování
 - stearan Mg: p.o. žádný efekt – nasálně dráždí
- Podráždění sliznic po názálním nebo inhalačním podání
 - Kapsaicin
 - Lauryl-síran sodný
 - Látky hořké chuti (oktaacetát sacharózy)
 - Silice (mentol, silice oplodí citrusů)
- Nevolnost a zvracení po p.o. nadužití
 - Kefalin
 - Síran zinečnatý

Terciární přístup zabraňující zneužití léčiv

LP	Výrobce	Léčiva látka	LF	Averzivní látka	Účinek averzivní látky
Lomotil®	Pfizer Inc. (USA)	difenoxylát	Tableta IR	Atropin (0,025 mg)	Nevolnost, zvracení, mírná tachykardie
Motofem®	Sebela Pharmaceuticals, Inc. (IRL)	difenoxin	Tableta IR	Atropin	Nevolnost, zvracení, mírná tachykardie
Oxaydo®	Egalet Corporation (USA)	oxykodon	Tableta IR	Lauryl-síran sodný (+PEO)	Podráždění nosní sliznice (+gelovatění při i.v.)
Aximris®XR	IntelliPharmaceutics (CAN)	oxykodon	Tableta ER	Lauryl-síran sodný, stearan hořečnatý (+PEO)	Podráždění tkáně (nazální), gelovatění (i.v.)
Acurox®	Acura Pharmaceuticals (USA)	oxykodon	Tableta IR	Niacin (30 mg)	Nevolnost, mravenčení, bolest hlavy, návaly horka - stažen
Rohypnol®	Hoffmann-La Roche, Inc. (CHE)	flunitrazepam	Tableta IR	Modré barvivo	Obarvení tkáně i tekutiny
IPC Oxy	IntelliPharmaceutics (CAN)	oxykodon	Tableta ER	Modré barvivo, lauryl-síran sodný (+PEO)	Obarvení a podráždění tkáně, gelovatění
Rexista™	IntelliPharmaceutics (CAN)	oxykodon	Tableta ER	Modré barvivo	Obarvení tkáně



Chewed

Crushed



IPC Oxy

MUNI
PHARM

Opioidy s označením ADF

- Od 2013 sílí podpora FDA o formulaci LF s opioidy odolných proti zneužití – abuse-deterrent formulations (ADF)
- 2021 FDA approved: *OxyContin ER*
Hysingla ER
Xtampza ER
RoxyBond IR
- originální přípravky s vysokou cenou

Opioidy s označením ADF

– podpora vývoje generik

testování:

1) laboratorní studie manipulace a extrakce účinné látky *in vitro*

- Velikost částic po rozpadu tavením, drcením, mletím
- Rozpustnost API v rozpouštědlech
- Množství extrahované API pomocí konkrétních metod
- Množství uvolněného léčiva v čase
- Zbývající množství API v LF po manipulaci

2) farmakokinetické studie - rychlost nárůstu c API léčiva v plazmě, hodnoty se porovnávají manipulovaný vs. neporušený LP; hodnocení vlivu potravy a alkoholu; metoda agonista/antagonista – FK obou; NÚ averzivních látek

3) studie potenciálního zneužití

4) po uvedení na trh sledování zneužívání

2014 EMA: doporučení pro hodnocení lékových forem s modifikovaným uvolňováním léčiv – pouze dose dumping s alkoholem

Lékové formy odolné vůči alkoholu

- Alkohol může měnit mechanismus i rychlost uvolňování léčiva – **dose dumping**
- Uvolňování léčiva z lékové formy se sleduje po dobu 2 hodin v prostředí 5%, 20% a 40% ethanolu - simulace požití
- Ethanol méně polární než voda (lepší rozpustnost lipofilních látek)
- Formulace matricových systémů – uvolňování na základě penetrace média do matrice, hydratace, bobtnání, difúze léčiva, eroze matrice atd.

EDACS – Akela Pharmaceuticals (USA)

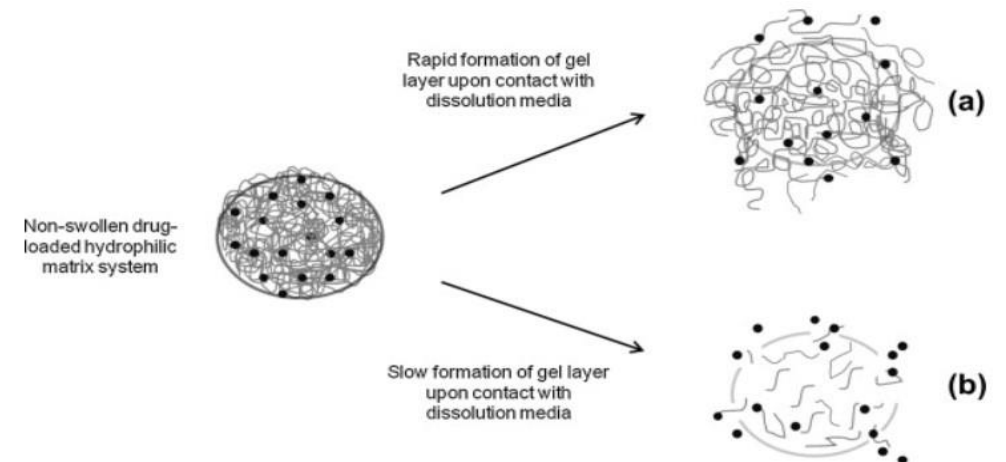
- polyakrylátová matrice formulovaná HME
- mechanicky a ethanolu odolné



Lékové formy odolné vůči alkoholu

Fyz.-chem. faktory LF ovlivnitelné EtOH

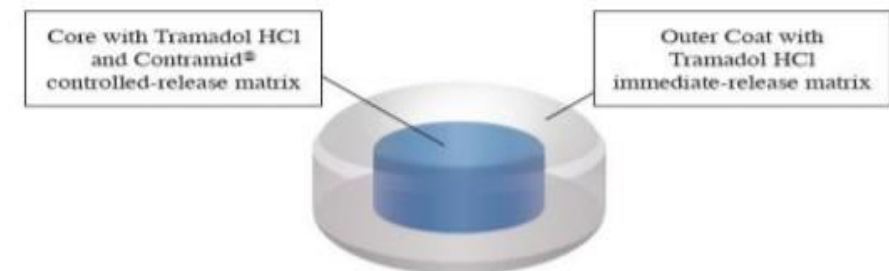
- Rozpustnost API – matricové systémy (EDACS – HME, akryláty)
- Smáčivost – omezení pomocí EVA, EC
- Bobtnavost – HPMC
- Mechanické vlastnosti produktu – HME technologie



Lékové formy odolné vůči alkoholu

Tridural®

- LP s prodlouženým uvolňováním tramadol-hydrochloridu
- Dvě vrstvy přispívající k odolnosti vůči působení alkoholu
 - Contramid® je modifikovaný kukuřičný škrob s vysokým obsahem 70 % amylozy a 30 % amylopektinu
 - Obal tvořen xanthanovou klovatinou



Locktab®, **Oraguard™**, **Trigger Lock™**, **OROS®**, **Intac®**

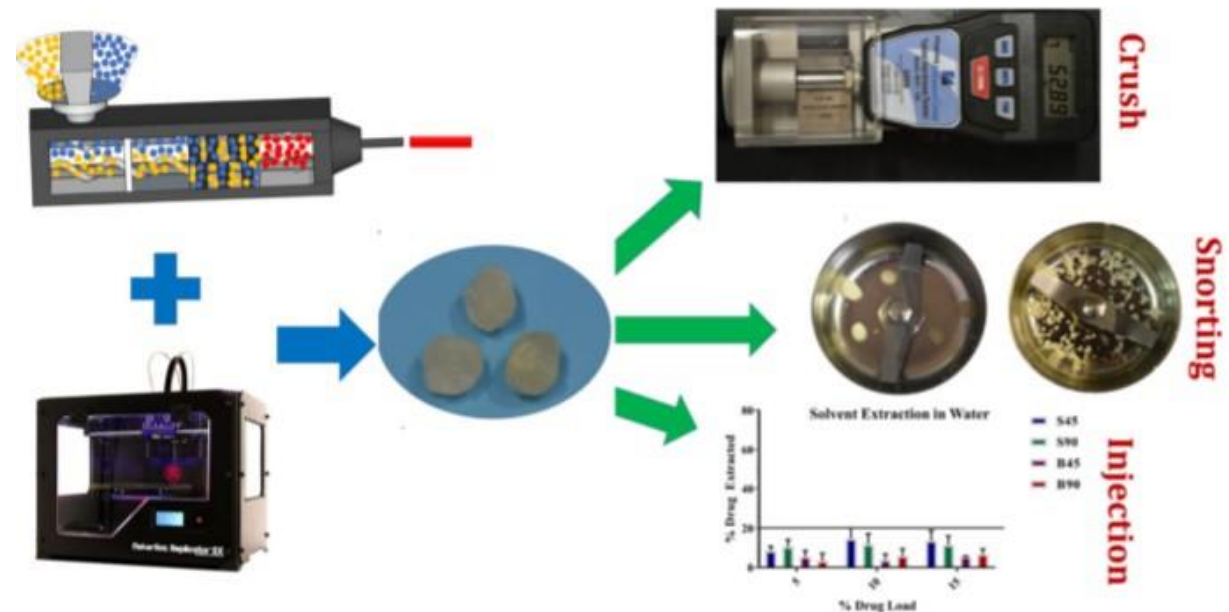
Moderní trendy v technologiích proti zneužití

zesíťené formy karboxymethylcelulosity (XCMC), karboxymethylškrobu (X-SSG)

botnání – viskózní gel, superdesintegranty, vazba s kationtovými léčivy (CR),

Hot melt extrusion a 3D tisku (FDM)

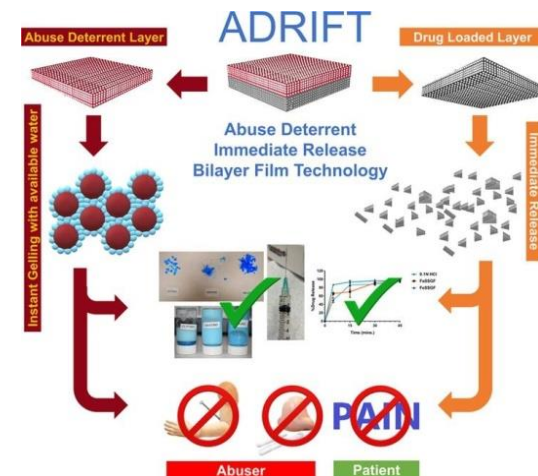
- LF mechanicky pevná, omezuje nazální, i.v. zneužití
- Využití HPC, PEO, PLA, PVA



Moderní trendy v technologiích proti zneužití

Technologie ADRIFT

- Dvouvrstvý film s okamžitým uvolňováním odolný proti zneužití
- Solvent casting
- Orální film obsahuje vrstvu s účinnou látkou (PVA) a druhou vrstvu z AquaSolve™ - hypromelóza acetát sukcinát + triethylcitrát
- Využití sodné soli polyakrylamidového škrobu (ve vodě tvoří viskózní gel) → zabraňuje intravenóznímu zneužití
- Drcení na částice > 2 mm



Shrnutí

- 1) Nejvíce prostudovaným přístupem výroby LF zabraňujícím zneužití - **fyzikální a chemické bariéry**, které dodávají lékovým formám buď mechanickou odolnost, nebo zabraňují přípravě roztoků vhodných k extrakci nebo injekčnímu podání rovnou.
- 2) Využití **antagonistů opioidů**, kdy efekt nastává po manipulaci.
- 3) Využití **averzivních látek omezuje individuální vnímavost** jedince.
- 4) Zneužívání léků často spojeno s užíváním **alkoholu**, který potencuje jejich účinky. Předcházení tzv. **dose dumping** efektu, u CR LF, aby se zabránilo rychlému uvolnění celé dávky.

Závěr

- Vhodné LF jeden z kroků v boji proti zneužívání léčiv - potřeba komplexního řešení
- Rozvoj v posledních 10 letech
- Problémem je vysoká cena
- 3D tisk



Děkuji za pozornost