

Technologické možnosti ochrany léčiv před jejich zneužíváním

Jan Gajdziok, Sabina Vonešová

Ústav farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Neterapeutické užívání léčiv a jeho nárůst představují celosvětový a celospolečenský problém. Tento zasahuje nejen do oblasti zdravotnictví, ale má i značný lidský, sociální a ekonomický dopad. Vývoj lékových forem (LF) omezujících nebo zabráňujících zneužití léčiv je jedním z kroků komplexního řešení tohoto problému. Za poslední desetiletí došlo k vývoji odolnějších LF, které jsou schopné zneužívání léčivých přípravků (LP) omezit. Technologie a strategie zabráňující zneužívání LP se zaměřují většinou na obvyklé nebo očekávané aplikační cesty využívané při zneužití. Technologicky je možné omezit extrahovatelnost účinné látky, biologickou dostupnost po manipulaci s LF, zabránit distribuci léčiva v organismu po užití alternativní aplikační cesty, snížit účinek látky po manipulaci, případně účinek znepříjemnit. Nejčastěji se technologický přístup zaměřuje na formulace fyzikálně a chemicky odolných přípravků, které jsou často také schopny modifikovat farmakokinetiku léčiva po nežádoucí manipulaci. Postupně se do praxe prosazují i další možnosti, jako je použití antagonistů léčiv, proléčiv, averzivních látek a využití inovativních excipientů.

Klíčová slova: úprava lékové formy, odolnost lékové formy proti manipulaci, opioidní analgetika, pevné lékové formy, závislost, zneužívání léčivých přípravků.

Technological possibilities to ensure drug abuse protection

The non-therapeutic use of medicines and its increase is a global and societal problem. It affects not only the health sector, but it also has significant human, social and economic consequences. The development of dosage forms (DFs) to reduce or prevent the abuse of medicines is one step in a comprehensive solution to this problem. The last decade has brought the development of more robust DFs capable of reducing drug abuse. Technologies and strategies to prevent drug abuse typically target common or expected application routes. Technology can limit the extractability of the active ingredient and the bioavailability after DF manipulation, prevent drug distribution in the body after using an alternative administration route, reduce the effect of the substance after manipulation, or make the effect less pleasant. The technological approach often focuses on formulations that are physically and chemically resistant, often also capable of modifying the drug's pharmacokinetics after adverse manipulation. Other options, such as drug antagonists, prodrugs, aversive agents, and innovative excipients, are also gaining attention.

Key words: modification of dosage form, tamper resistant, opioid analgesics, solid dosage forms, addiction, drug abuse.

Úvod

Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj (OECD) poukazuje na fakt, že se ve 25 sledovaných západních zemích v letech 2011–2016 zvýšil počet úmrtí souvisejících s opioidy o více než 20 % (1). Zneužívání LP nesouvisí pouze s opioidy, ale i s dalšími skupinami léčiv,

jako jsou např. psychostimulancia. V roce 2016 bylo v USA 1,7 milionů osob starších 12 let zneužívajících psychostimulancia, a z toho 667 tis. osob zneužívajících metamfetamin (2).

I Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost (EMCDDA) upozorňuje na rostoucí počet lidí zneužívajících

léčiva. Mezi roky 2012 a 2018 se zvýšil počet předávkování ve věkové skupině nad 50 let o 75 %. Odhaduje se, že v EU došlo v roce 2018 až k 8 300 úmrtím na předávkování LP (3).

V roce 2016 mělo v České republice problém s užíváním psychoaktivních LP (opioidní analgetika, sedativa, hypnotika) 600–770 tisíc

osob ve věku 15–64 let. Problémové užívání LP neustále roste a v roce 2020 se odhadovalo až 900 tisíc takto postižených osob. Problémy s nadužíváním mají ve vyšší míře ženy, které tvoří větší část pacientů při léčbě závislosti na sedativech a hypnotikách, a populace seniorů (4).

Ke zneužívání LP zčásti přispěl příchod LF s řízeným uvolňováním, které obsahuje větší množství léčiva (uvolňovaného po delší časový úsek) než LF s okamžitým uvolňováním. Pokud dojde k ovlivnění LF vnějším zásahem (např. alkoholem, drcením atd.), může u přípravku s řízeným uvolňováním léčiva dojít k uvolnění celého obsahu účinné látky v krátkém časovém úseku, tzv. dose dumping efekt (5). Mezi nejčastěji zneužívané se řadí LP ze skupiny opioidních analgetik, hypnotik, sedativ a psychostimulancií, ale stranou nezůstávají ani antidpresiva, laxativa, neopioindní analgetika, vitaminy atd.

Mezi nejčastější aplikační cesty při zneužívání patří perorální, orální, inhalační, nazální a intravenózní.

Technologické přístupy k zabránění zneužívání léčiv

Primární přístup

Technologické možnosti k omezení zneužívání LP se zabývají několika možnými přístupy. Nejvíce prostudovaným přístupem formulace LF zabraňující zneužití je využití fyzikální a chemické bariéry, jejíž omezující efekt proti zneužívání nastává po manipulaci s LF – **primární přístup** (Tab. 1). Fyzikální a chemické bariéry dodávají LF buď mechanickou odolnost, která znemožňuje LP mechanicky rozdrtit, nebo zabraňují přípravě roztoků či disperzí, které by byly vhodné k extrakci nebo přímé injekční aplikaci (6, 7). Tento přístup zahrnuje např. matricové lékové

systémy s vysokou mechanickou odolností, které lze docílit vhodnými pomocnými látkami. Nejstudovanější skupinou pomocných látek, z hlediska zneužívání léčiv, jsou polymery (PEO – polyethylenoxid, SAIB – isobutyrylacetát sacharózy, karbomery, xanthanová klovatina, hypromelóza), které se ve farmaceutické technologii běžně používají jako látky modifikující viskozitu, pojiva, gelotvorné a filmotvorné látky nebo jako nosiče léčiv. Vzhledem k širokému spektru chemických struktur, substitucí, molekulárních hmotností a hustot zesílení mohou polymery poskytnout účinný nástroj k výrobě lékových forem odolávajících nežádoucí mechanické i chemické manipulaci (6, 8).

PEO při kontaktu s vodou rychle hydratuje a mění se na viskózní roztok nebo gel. Kvůli nízké teplotě skelného přechodu prochází PEO spíše tvárnou deformací, což je výhodné z hlediska problematického drcení, kdy vlivem

Tab. 1. Technologie a přípravky využívající primárního přístupu ochrany proti zneužití

Technologie	Vlastník technologie	Léčivý přípravek	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) a Durect Corporation (USA)	Remoxy™	Pain Therapeutics, Inc. (USA)	oxykodon	Tobolka ER	SAIB
		ORADUR®-Methylfenidát	Orient Pharma Co., Ltd. (TWN)	methylenfenidát	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
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 a paracetamol	Tableta ER	PEO

*ER = prodloužení uvolňování (extended release)

nedostatečné křehkosti nedojde k rozdrčení na malé částice. PEO má také termoplastické chování, což umožňuje pro výrobu LF využít procesy tepelného zpracování (např. extruze taveniny) (8).

SAIB je bezbarvá, vysoce lipofilní (nemísitelná s vodou), viskózní kapalina bez chuti. Tato pomocná látka se využívá v systémech s prodlouženým uvolňováním jako nosič léčiva při injekčním podání, kdy vytváří in situ viskózní depo. Dále se SAIB významně podílí na zvýšení mechanické odolnosti pevných LF, kde se využívá jako pojivo při vlhké granulaci (8, 9).

Karbomery jsou vysokomolekulární polymery kyseliny akrylové, která je síťovaná s polyalkenylethery cukrů a polyalkoholů. Tyto látky jsou schopné absorbovat velké množství vody, proto se považují za superabsorbenty. LF vyrobené s obsahem superabsorbentů zabraňují intravenóznímu zneužití, protože po rozpuštění nebo dispergování ve vodě vytvoří viskózní gel, který není možné zne-

užít intravenózně. Podobným způsobem zabraňují i nazálnímu a inhalačnímu zneužití, protože při kontaktu s vlhkou sliznicí tvoří gel (8). Obdobné chování mají i další hydrofilní bobtnající polymery, jako např. xanthanová klovatina nebo hypromelóza.

Sekundární přístup

Sekundární přístup k zabránění zneužití LP se nezaměřuje na neoprávněnou manipulaci s LP a jeho fyzikální vlastnosti, ale funguje po podání manipulované LF do organismu. Složení přípravku je upraveno tak, aby se za určitých okolností rušil účinek léčiva, kvůli kterému je zneužíván. Nejužívanější jsou LF s obsahem antagonistů léčiv, které se využívají při zneužívání opioidů (Tab. 2). Efekt antagonisty nastává po manipulaci s LP (rozdrčení, příprava roztoku), kdy antagonist zablokuje euforizující účinek opioidů bez ohledu na aplikační cestu. Prvním využívaným antagonistou je naloxon, který se v LF žádným způsobem neizoluje, protože jeho biologická dostupnost

je po perorálním užití velmi nízká. Dále se využívá naltrexon, který se v LF izoluje vytvořením jádra odděleného od léčiva a jeho antagonistické působení se projeví pouze po fyzikální manipulaci (10).

Další metoda, kterou lze zařadit do sekundárního přístupu, je využití proléčiv, k jejichž bioaktivaci nedojde při změně aplikační cesty podání. Výzvou do budoucna se ukazuje použití inhibitorů enzymů, které taktéž patří do sekundárního přístupu. Snahou je vytvořit LF, kde bude inhibitor enzymu izolován (podobně jako u naltrexonu) a bude mít efekt pouze při manipulaci s LF. Uvolnění inhibitoru enzymu by zabránilo rychlému vzniku účinnějšího metabolitu léčiva (6).

Terciární přístup

Formulace řadící se do **terciárního přístupu** omezování zneužívání léčiv nemají přímo vliv na účinek ani nenarušují možnost manipulovat s LF, ale znepříjemňují pocity při samotném zneužití přípravku. Ve formulacích se využívají látky dráždivé (averzivní) a barviva. Tento přístup zabránění zneužití však vykazuje pouze částečnou efektivitu, protože nepříjemné pocity jsou značně individuální a u „odolných“ osob nemusí být překážkou k dalšímu zneužívání. Obecně je snahou, podobně jako u ostatních přístupů, vytvořit LF, kde averzivní látka bude izolovaná od léčiva a její efekt nastane pouze, pokud dojde k nezamýšlené manipulaci. Nicméně je možné averzivní látku neizolovat, pokud při indikovaném použití nemá žádný efekt a působí pouze při změně aplikační cesty podání, než je indikováno (malé množství

Tab. 2. Přípravky s obsahem antagonistů

Léčivý přípravek	Výrobce	Léková forma	Účinná látka/antagonista
Targin TM	Purdue Pharma L.P. (USA)	Tableta ER	oxykodon/naloxon 2 : 1
Troxyca [®]	Pfizer Inc. (USA)	Tobolka ER	oxykodon/naltrexon 100 : 12
Embeda [®]	King Pharmaceuticals, Inc. (USA)	Tobolka ER	morfin/naltrexon 100 : 4
Valoron [®] N	Pfizer Deutschland GmbH (D)	Tableta ER	tilidin/naloxon 100 : 8
Suboxone [®]	Reckitt Benckiser Group (GBR)	Sublingvální tableta ER	buprenorfin/naloxon 4 : 1
Talwin [®] NX	Sanofi Aventis (FRA)	Tableta	pentazocin/naloxon 100 : 1

ER = prodloužení uvolňování (extended release)
tučně zvýrazněny přípravky registrované v ČR

Tab. 3. Přípravky obsahující averzivní látky a vizuálně odrazující látky

Léčivý přípravek	Výrobce	Léčiva látka	Léková forma	Averzivní látky	Účinek averzivní látky
Lomotil [®]	Pfizer Inc. (USA)	difenoxylát	Tableta IR	Atropin	Nevolnost, mírná tachykardie
Motofem [®]	Sebel Pharmaceuticals, Inc. (IRL)	difenoxin	Tableta IR	Atropin	Nevolnost, mírná tachykardie
Oxaydo [®]	Egalet Corporation (USA)	oxykodon	Tableta IR	Laurylsíran sodný	Podráždění tkáně
Acurox [®]	Acura Pharmaceuticals (USA)	oxykodon	Tableta IR	Niacin	Nevolnost, mravenčení
Rohypnol [®]	Hoffmann-La Roche, Inc. (CHE)	flunitrazepam	Tableta IR	Modré barvivo	Obarvení tkáně
IPC Oxy	IntelliPharmaceutics (CAN)	oxykodon	Tableta ER	Modré barvivo, laurylsíran sodný	Obarvení a podráždění tkáně
Rexista TM	IntelliPharmaceutics (CAN)	oxykodon	Tableta ER	Modré barvivo	Obarvení tkáně
Aximris [®]	IntelliPharmaceutics (CAN)	oxykodon	Tableta ER	Laurylsíran sodný, stearan hořečnatý	Podráždění tkáně

ER = prodloužení uvolňování (extended release); IR = okamžité uvolňování (immediate release)

stearanu hořčnatého perorálně nemá efekt, ale při nazálním zneužití dráždí sliznice), nebo dráždivý efekt nastává až při nadměrném užití daného přípravku. Nejčastěji se averzivní látky používají při předpokládaném nazálním a inhalačním zneužití. V tomto případě dochází k podráždění tkáně a sliznice s vyvoláním nepříjemného vjemu pro uživatele. Látky využívané v této roli při nazálním zneužití jsou např. kapsaicin, laurylsíran sodný, látky hořké chuti (oktaacetát sacharózy), silice (menthol, silice oplodí citrusů) a další (6).

Mezi další averzivní látky patří chemické sloučeniny způsobující nevolnost či zvracení (kefalin, síran zinečnatý). Efekt nastává po překročení určité hranice při nadužívání daného přípravku. Mezi vizuální odrazující látky patří barviva, pigmenty a jiné látky, které při nedovolené manipulaci mění vzhled produktu nebo zabarvují tkáň či sliznice (6).

Přípravky odolné proti zneužití

Kvůli zvyšujícímu se počtu závislých a zneužívajících opioidy začal v roce 2013 americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) podporovat výzkum a výrobu no-

vých lékových forem, které omezují zneužití těchto látek. FDA zformulovala pojem abuse-deterrent formulations (ADF). V roce 2021 byly v USA schváleny 4 léčivé přípravky s tímto označením (OxyContin ER a Hysingla ER – Purdue Pharma L.P, USA; Xtampza ER – Collegium Pharmaceutical, Inc., USA; RoxyBond IR – Inspirion Delivery Technologies, LLC, USA). Všechny se řadí mezi originální přípravky s relativně vysokou cenou. Proto je dále podporován vývoj a výroba generik, která by svou nižší cenou měla nahradit klasické LF se snadnou zneužitelností (11, 12). FDA v rámci své podpory v oblasti výzkumu a vývoje nových technologií, které se zabývají výrobou ADF, vydala v roce 2015 pokyny, jak formulovat a hodnotit léčivé přípravky, které zabraňují zneužití léčiv. Před uvedením na trh je potřeba udělat 3 úrovně studie, které zahrnují laboratorní studie manipulace a extrakce účinné látky in vitro, farmakokinetické studie a nakonec studie potenciálního zneužití. Další studie po uvedení na trh zahrnují sledování přípravků za účelem posouzení vlastností odrazujících a omezujících zneužívání (13).

Závěr

Mezi základní medicínské příčiny nadužívání LP patří dlouhodobé předepisování z důvodu vleklého onemocnění nebo dlouhodobého problému (hypnotika, analgetika) a také nedostatečná informovanost pacienta o riziku vzniku závislosti (14). Reakcí států na narůstající problém zneužívání LP musí být propracovanější protidrogová politika a s tím souvisí i výroba vhodných LF. Výrobci zdokonalují technologie formulací LF tak, aby znesnadnili nebo úplně zabránili zneužití (15, 16).

Vzhledem k postmarketingovým studiím přípravků dostupných na trhu se ukazuje, že LF zabráňující zneužití léčiv hrají významnou roli v komplexním řešení této problematiky. Výzkum a vývoj a přístup regulačních autorit se musí zaměřit na hledání způsobů, díky nimž budou přípravky omezující zneužití ekonomicky přijatelné, neboť vysoká cena je hlavní překážkou v jejich předepisování.

Slibnými technologiemi se do budoucna ukazují postupy výroby LF pomocí 3D tisku pevných lékových forem, kdy je možné příznivě ovlivnit např. mechanickou odolnost vznikajících pevných LF nebo je kompartmentalizovat.

LITERATURA

1. Opioids. Organisation for Economic Co-operation and Development [Internet]. [cited 2022 June 28]. Available from: <http://www.oecd.org/health/health-systems/opioids.htm>.
2. Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2016 National Survey on Drug Use and Health. Substance Abuse and Mental Health Services Administration [Internet]. [cited 2022 July 21]. Available from: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-FR1-2016/NSDUH-FR1-2016.htm#illicit8>.
3. Tisková zpráva agentury EU pro drogy v Lisabonu. Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost [Internet]. [cited 2021 March 21]. Available from: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/attachments/13242/HighlightsEDR2020_CS_Final_web.pdf.
4. Národní konference Psychoaktivní léky 2020. Vláda ČR [Internet]. [cited 2021 February 28]. Available from: <https://www.vlada.cz/cz/ppov/protidrogova-politika/koordinace/prezentace-k-vystoupenim-prednasejich-na-on-line-konferenci-psychoaktivni-leky-2020-184398/>.
5. Celkové shrnutí vědeckého hodnocení perorálních opioidových přípravků s řízeným uvolňováním stupně III stupnice Světové zdravotnické organizace (WHO) pro léčbu bolesti (intenzivní přetrvávající bolest rezistentní k předchozím léčivým přípravkům). European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 March 21]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/modified-release-oral-opioids-article-31-referral-annex-ii_cs.pdf.

6. Mastropietro DJ, Omidian H. Abuse-deterrent formulations: part 1 – development of a formulation-based classification system. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. [Internet]. 2014, 11(2), 193-204. [cited 2021 December 14]. Available from: doi:10.1517/17425255.2015.979786.
7. Ahmad R, Omidian H. A cellulose-based therapeutic polymer to deter intravenous drug abuse. Int. J. Pharm. [Internet]. 2020, 577 [cited 2021 December 12]. Available from: doi:10.1016/j.jipharm.2020.119042.
8. Maincent J, Zhang F. Recent advances in abuse-deterrent technologies for the delivery of opioids. Int. J. Pharm. [Internet]. 2016, 510(1), 57-72 [cited 2022 October 30]. Available from: doi:10.1016/j.jipharm.2016.06.012.
9. Lu YX, Tang Y, Cui Y, et al. In vivo evaluation of risperidone-SAIB in situ system as a sustained release delivery system in rats. Eur. J. Pharm. Biopharm. [Internet]. 2008, 68(2), 422-429 [cited 2021 November 11]. Available from: doi:10.1016/j.ejpb.2007.05.016.
10. Romach MK, Schoedel KA, Sellers EM. Update on tamper-resistant drug formulations. Drug Alcohol Depend. [Internet]. 2013, 130(1-3), 13-23 [cited 2021 March 11]. Available from: doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.12.028.
11. FDA podporuje vývoj inovativní léčby závislosti na opiátech. [Internet] APATYKÁŘ. [cited 2020 December 13]. Available from: <https://lekarenstvi.apatykar.info/lekarenstvi-ve-svete/clanek-4443/>.

12. Abuse-Deterrent Opioid Analgesics. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. [cited 2020 October 12]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/abuse-deterrent-opioid-analgesics>.
13. Principles for Evaluating the Abuse Deterrence of Generic Solid Oral Opioid Drug Products Guidance for Industry. U.S. Food and Drug Administration. [Internet]. [cited 2020 October 11]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/general-principles-evaluating-abuse-deterrence-generic-solid-oral-opioid-drug-products-guidance>.
14. Čížek J. Léková závislost - stručný přehled a poznatky z praxe. Int. Med. Praxi [Internet]. [cited 2021 February 28]. Available from: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2002/10/15.pdf>.
15. Kiššová L. Národní strategie protidrogové politiky: na období 2010-2018: [schválená usnesením vlády č. 340 ze dne 10. května 2010]. Praha: Úřad vlády České republiky, 2011.
16. Rada vlády pro koordinaci protidrogové politiky. Vláda ČR [Internet]. [cited 2021 February 28]. Available from: <https://www.vlada.cz/cz/ppov/protidrogova-politika/protidrogova-politika-180471/>.