

ARTYKUŁ POGŁĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 10.02.2013 • Zaakceptowano/Accepted: 11.03.2013

© Akademia Medycyny

Opioidy w doustnych postaciach o przedłużonym uwalnianiu a efekt *dose dumping* pod wpływem alkoholu***Opioids in oral prolonged - release preparations and ethanol-induced dose dumping*****Edyta Szalek**

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

**Streszczenie**

Mechanizm uwalniania substancji leczniczej z postaci o przedłużonym uwalnianiu w warunkach *in vivo* może być istotnie zmieniony przy równoczesnym zażywaniu alkoholu, prowadząc do uderzeniowego uwolnienia dawki (ang. *dose dumping*) na skutek zwiększonej rozpuszczalności niektórych związków chemicznych stosowanych w systemach kontrolowanego uwalniania. Konsekwencje *dose dumping* w przypadku opioidów mogą prowadzić do poważnych działań niepożądanych (depresja oddechowa). Przykładem leku dostępnego w postaci o przedłużonym uwalnianiu jest oksykodon, który należy do opioidów III stopnia drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Lek jest wskazany do leczenia bólu od umiarkowanego do silnego nasilenia. Postać o przedłużonym uwalnianiu (PR; *prolonged release*), dzięki systemowi AcroContin™ gwarantuje szybkie i jednocześnie długie uwalnianie substancji leczniczej, co umożliwi ulgę w bólu w ciągu pierwszej godziny i stabilną kontrolę bólu w ciągu 12 godzin. Badania uwalniania oksykodonu PR (*OxyContin*®) przeprowadzone *in vitro* do roztworu alkoholu potwierdziły stabilność postaci leku. Niezależnie od stężenia alkoholu (0-40%) w medium akceptorowym, ilość uwolnionego opioidu z postaci leku była porównywalna. Ze względu na ryzyko poważnych działań niepożądanych na skutek uszkodzenia postaci leku PR pod wpływem równocześnie przyjętego napoju alkoholowego, badanie uwalniania *in vitro* do roztworu alkoholu powinno być standardem, szczególnie dla leków generycznych, ze względu na możliwe różnice w składzie substancji pomocniczych między lekiem oryginalnym i odtwórczym. *Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 88-93.*

Słowa kluczowe: przedłużone uwalnianie, opioidy, oksykodon, uderzeniowe uwolnienie dawki, biorównoważność

Abstract

The mechanism of releasing a therapeutic substance from a prolonged-release form in *in vivo* conditions may be altered significantly when alcohol is simultaneously consumed, thus leading to dose dumping as a result of increased solubility of some chemical compounds applied in controlled release systems. The consequences of ethanol-induced dose dumping of opioids may lead to serious adverse reactions (respiratory depression). Oxycodone is an example of an available prolonged-release drug, which is an opioid of the WHO (World Health Organisation) level III scale for the management of pain. The drug is recommended for treating pain from moderate to strong intensity. The prolonged-release form (PR) due to AcroContin™ system guarantees fast and simultaneously long release of the therapeutic substance, which enables pain relief during the first hour and stable pain management within 12 hours. *In vitro* studies on the release of oxycodone PR (*OxyContin*®) to an alcohol solution proved stability

of the form of the drug. Regardless of the concentration of alcohol (0-40%) in the acceptor medium the amount of opioid released from the drug form was comparable. Due to the risk of serious adverse reactions in consequence of damaging the form of a PR drug caused by simultaneous consumption of an alcoholic beverage an *in vitro* test on the release of the drug into an alcohol solution should be a standard, especially for generic drugs, because the original and generic drug may differ in the composition of excipients. *Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 88-93.*

Keywords: prolonged-release, opioids, oxycodone, dose dumping, bioequivalence

Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu (ang. *prolonged, sustained, extended, slow release*) mają na celu m.in. powolne uwalnianie substancji leczniczej do krążenia ogólnego i redukcję fluktuacji stężeń we krwi. Przedłużone uwalnianie leku, które odbywa się na całej długości przewodu pokarmowego trwa przeważnie kilkanaście godzin. Zredukowana różnica między stężeniem minimalnym i maksymalnym leku we krwi pozwala zmniejszyć lub wyeliminować jego działania niepożądane. Należy jednak pamiętać, że dawka leku w postaci o przedłużonym działaniu jest większa niż w postaciach szybko uwalniających (ang. *fast, immediate release*). System uwalniający substancję leczniczą winien zatem być tak zaprojektowany, aby nie doszło do jego uszkodzenia i w konsekwencji do przedawkowania leku. Ze względu na duże znaczenie procesu uwalniania leku z postaci o przedłużonym działaniu i możliwe oraz akceptowalne różnice dotyczące postaci leku i substancji pomocniczych między lekiem generycznym a oryginalnym, ocena jakości leku odtwórczego powinna być przeprowadzona w różnych warunkach. Jakość odpowiednika determinują bowiem takie czynniki, jak: zastosowana substancja czynna (np. struktura krystaliczna, profil zanieczyszczeń), substancje pomocnicze (ich wzajemny stosunek ilościowy, stosunek do substancji czynnej), proces technologiczny (np. kolejność wprowadzania poszczególnych składników, parametry procesów technologicznych, jak: czas mieszania, siła kompresji, temperatura, ciśnienie, granulacja) [1]. Może się bowiem zdarzyć, że zaistniałe różnice między lekiem generycznym a oryginalnym będą rzutować na wzrost działań niepożądanych czy nieskuteczność terapii w warunkach *in vivo* [2-4]. Obowiązujące aktualnie wytyczne EMA (ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja Leków) wymagają, aby w przypadku postaci doustnych o zmodyfikowanym uwalnianiu i działaniu ogólnoustrojowym były wykonane badania równoważności biologicznej *in vivo*. Nie ma jednak takiego obowiązku w przypadku wielu leków (tabela 1).

Tabela 1. Leki zwolnione z badań równoważności biologicznej *in vivo* [1,5]

Table 1. Waivers of *in vivo* bioequivalence studies

- roztwory wodne podawane dożylnie, zawierające to samo stężenie substancji leczniczej, jak we wcześniej zarejestrowanym produkcie
- preparaty podawane domięśniowo lub podskórnie, jeśli preparat generyczny jest tego samego typu (wodny lub olejowy), zawiera to samo stężenie substancji czynnej i zawiera te same lub podobne substancje pomocnicze
- roztwory doustne, jeśli substancja lecznicza występuje w tym samym stężeniu, jak w produkcie oryginalnym, a substancje pomocnicze nie wpływają na pasaż jelitowy, wchłanianie i stabilność substancji leczniczej
- produkty lecznicze będące preparatami o działaniu miejscowym: do oka, do ucha, do nosa, aerozole do nosa, do nebulizacji
- roztwory wodne do stosowania miejscowego, które zawierają te same substancje czynne w takim samym stężeniu i porównywalne substancje pomocnicze
- produkty gazowe do inhalacji
- doustne niemodyfikowane postaci leków zawierające substancję, która należy do klasy I systemu BCS (ang. <i>Biopharmaceutics Classification System</i>) [6] i nie wykazuje wąskiego zakresu terapeutycznego

Zasady prowadzenia badań równoważności biologicznej w Unii Europejskiej zawarte są w wytycznej CPMP Europejskiej Agencji Oceny Leków [7], wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia WHO (*World Health Organization*) [8], FDA (*Food and Drug Administration*) [9] i Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH (*International Conference on Harmonisation*) [10]. Lek generyczny po rejestracji jest równoważnikiem farmaceutycznym (ang. *pharmaceutical equivalents*) - zawiera tę samą ilość tej samej substancji leczniczej w tej samej postaci leku. Równoważnikiem terapeutycznym (ang. *therapeutic equivalents*) staje się wówczas, gdy po podaniu tej samej osobie, przy zachowaniu tego samego schematu dawkowania, wykazuje analogiczne działanie farma-

kologiczne [11,12].

W przypadku leków o przedłużonym uwalnianiu równoważność biologiczna dla leku generycznego powinna być wykazana *in vivo* po podaniu jednorazowym (dla każdej rejestrowanej dawki) oraz wielokrotnym (najczęściej w stanie stacjonarnym dla dawki najwyższej, jeżeli lek wykazuje farmakokinetkę liniową). W przypadku produktów o modyfikowanym uwalnianiu należy wykonać dodatkowo ocenę wpływu pokarmu. Wytyczne CPMP/EWP/280/96 zalecają wykonanie badania biorównoważności po posiłku bogato-tłuszczowym po podaniu jednorazowym leku, najczęściej dla najwyższej zarejestrowanej dawki [13]. Charakterystyka uwalniania substancji leczniczej z ocenianych w badaniu równoważności biologicznej produktów leczniczych powinna być porównywalna, choć sam mechanizm uwalniania związków czynnych może się różnić między lekiem oryginalnym i generycznym. Wstępnym badaniem, które określa jakość preparatu odtwórczego jest *dissolution test*. Badanie uwalniania przeprowadza się *in vitro*, najczęściej do medium naśladowującego kwaśne środowisko żołądka (np. pH = 1,2) lub jelita cienkiego (np. pH = 6,8). Płynem akceptorowym jest najczęściej woda i roztwór kwasu solnego bądź bufor fosforanowy lub octowy. Rzadko dodawana jest pepsyna do sztucznego soku żołądkowego lub pankreatyna do sztucznego soku jelitowego. Oznaczenie dostępności farmaceutycznej polega na zmierzeniu ilości substancji uwolnionej z postaci leku oraz obliczeniu szybkości, z jaką ten proces zachodzi. Równoważność farmaceutyczna leków nie jest jednak równoznaczna z równoważnością biologiczną. Mechanizm uwalniania leku z postaci o przedłużonym uwalnianiu *in vivo* może być bowiem istotnie zmieniony przy równoczesnym zażywaniu alkoholu bądź pokarmu prowadząc do uderzeniowego uwolnienia dawki (ang. *dose dumping*). Konsekwencje *dose dumping* w przypadku niektórych leków, szczególnie o wąskim indeksie terapeutycznym, mogą prowadzić do poważnych działań niepożądanych. Efekt uderzeniowego uwolnienia dawki po wysokotłuszczowym posiłku (ang. *food-induced „dose-dumping”*) opisywano m.in. dla preparatu teofiliny o przedłużonym uwalnianiu [14,15]. W piśmiennictwie opisanych jest kilka badań *in vivo* dotyczących efektu *dose dumping*. Liczba tych badań rośnie po 2005 roku z powodu wycofania przez FDA preparatu *Palladone* zawierającego hydromorfon [16]. W badaniu przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach (n = 48) przyjmujących

hydromorfon w postaci o modyfikowanym uwalnianiu (*Palladone*) razem z roztworem alkoholu (0, 4, 20, 40%; 240 ml) wykazano średnio sześciokrotny wzrost stężenia maksymalnego opioidu (C_{max}) po zażyciu 40% alkoholu (u jednego probanta nawet 16-krotny wzrost C_{max}) [16]. Efektu *dose dumping* nie wykazano natomiast dla hydromorfonu w preparacie *Oros* [17], czy dla morfiny w preparacie *Kadian* [18], *Embeda* [19], co oznacza, że tylko niektóre postacie leku są podatne na destrukcyjny wpływ alkoholu. Fiske i wsp. [20] wykazują dodatkowo, że stężenie maksymalne (C_{max}) np. oksymorfonu o przedłużonym działaniu (*Opana*) po podaniu z alkoholem może wzrosnąć o 31-70%, lecz wartość całkowitej ekspozycji na opioid (AUC) nie zmienia się w porównaniu do AUC po przyjęciu leku z wodą. Podobne badania są przeprowadzane dla postaci o modyfikowanym uwalnianiu, zawierające substancje inne niż opioidowe [21,22]. Przykłady badań opisujących efekt *dose dumping* dla opioidów w postaciach leku o przedłużonym działaniu umieszczono w tabeli 2.

Uszkodzenie systemu przedłużonego uwalniania zawierającego opioid prowadzi do szybkiego uwolnienia leku i wchłonięcia dawki, dla której istnieje ryzyko depresji oddechowej, będącej głównym zagrożeniem przy przedawkowaniu opioidów [23]. Zgodnie z zaleceniami FDA opracowano testy uwalniania pozwalające ocenić uwalnianie substancji leczniczej *in vitro* do środowiska zawierającego alkohol. Wykonanie tego badania jest szczególnie istotne w przypadku leku generycznego, dla którego profil uwalniania substancji leczniczej do płynu akceptorowego powinien być porównywalny z lekiem oryginalnym. Test polega na umieszczeniu leku w roztworach (900 mL) zawierających 0,1 mol/L kwas solny i alkohol o różnych stężeniach (0, 5, 20 i 40%). Otrzymane roztwory mają symulować równoczesną konsumpcję leku z piwem (5% alkohol), drinkiem (20% alkohol), bądź alkoholem typu: whisky, wódka (40% alkohol). Próbkę roztworu pobierane są co 15 minut aż do dwóch godzin, w celu oszacowania ilości uwolnionej substancji leczniczej. Tak zaprojektowane badanie pozwala ocenić wpływ alkoholu na niepożądany efekt gwałtownego uwalniania leku. Badanie ma też na celu potwierdzenie porównywalnej dostępności farmaceutycznej leku odtwórczego z lekiem oryginalnym i powinno być przeprowadzone dla każdej dostępnej dawki leku [23].

Ze względu na doniesienia dotyczące szkodliwego działania alkoholu na doustne postacie leku o prze-

Tabela 2. Przykłady badań opisujących efekt *dose dumping* dla opioidów w postaciach leku o przedłużonym działaniu

Table 2. Examples of studies describing the effect of dose dumping for opioids in prolonged-release formulations

Lek	Charakterystyka badania	Wnioski	Piśmien- nictwo
hydromorfon 16 mg (Oros)	- badanie jednośrodkowe, randomizowane, w układzie krzyżowym, czteroetapowe; 24 ochotników, dwie grupy: 1. na czczo, 2. po posiłku - ocena wpływu alkoholu na PK leku	- na czczo: 1,3-krotny wzrost C_{max} - po posiłku: 1,1-krotny wzrost C_{max} - wniosek: brak efektu <i>dose dumping</i>	[17]
hydromorfon 12 mg (Palladone)	- badanie jednośrodkowe, w układzie krzyżowym, czteroetapowe; 48 ochotników; 48 ochotników, dwie grupy: 1. na czczo, 2. po posiłku - podanie naltreksonu przed hydromorfonem - ocena wpływu alkoholu na PK leku (lek popity 240 mL roztworu alkoholu o stęż.: 0, 4, 20, 40%)	na czczo: - wzrost C_{max} : 1-, 2-, 6-krotny odpowiednio po alkoholu 4, 20 i 40% - maksymalny wzrost C_{max} : 2-, 6-, 16-krotny odpowiednio po alkoholu 4, 20 i 40% - wzrost AUC: 1, 1, 1,3 odpowiednio po alkoholu 4, 20 i 40% - maksymalny wzrost AUC: 3,4-krotny po alkoholu 40% po posiłku: - wzrost C_{max} : 3,5-krotny po alkoholu 40% - maksymalny wzrost C_{max} : 6-krotny po alkoholu 40% - wniosek: efekt <i>dose dumping</i>	[16]
morfina 100 mg (Kadian)	- badanie jednośrodkowe, randomizowane, w układzie krzyżowym, czteroetapowe; 32 ochotników (mężczyźni), cztery grupy: 1. na czczo, KADIAN + 40% alkohol (240 mL), 2. po posiłku, KADIAN + 40% alkohol (240 mL), 3. na czczo, KADIAN + woda, 4. na czczo, morfina IR 40 mg + woda - spożycie alkoholu przez 20 min - podanie naltreksonu (50 mg) przed hydromorfonem - ocena wpływu alkoholu na PK leku	C_{max} morfiny w analizowanych grupach: 1. 16,95 ng/mL 2. 15,71 ng/mL 3. 16,46 ng/mL 4. 68,4 ng/mL AUC morfiny w analizowanych grupach: 1. 271,8 ng h/mL 2. 279,3 ng h/mL 3. 307,2 ng h/mL 4. 231, 8 ng h/mL - wniosek: brak efektu <i>dose dumping</i>	[18]
morfina/ naltrekson (Embeda)	- badanie jednośrodkowe, randomizowane, w układzie krzyżowym, czteroetapowe; 32 ochotników - ocena wpływu alkoholu na PK leku (lek popity 240 mL roztworu alkoholu o stęż.: 0, 4, 20, 40%)	- na czczo: 2-krotny wzrost C_{max} morfiny po alkoholu 40% - skrócenie t_{max} morfiny (9 vs. 4 h) po alkoholu 40%	[19]
oksymorfon 40 mg (Opana)	- badanie jednośrodkowe, randomizowane, w układzie krzyżowym, czteroetapowe; 25 ochotników - ocena wpływu alkoholu na PK leku (lek popity 240 mL roztworu alkoholu o stęż.: 0, 4, 20, 40%)	- C_{max} : 2,37; 2,56; 3,09; 3,92 ng/mL odpowiednio po alkoholu 0, 4, 20 i 40% - AUC_{0-inf} : 36,03; 37,55; 36,89; 39,97 ng h/mL odpowiednio po alkoholu 0, 4, 20 i 40% - wniosek: wzrost C_{max} o 31-70%, lecz brak wpływu alkoholu na całkowitą ekspozycję na lek (AUC)	[20]

dłużonym działaniu zawierające opioidy i zwiększonym ryzyku poważnych działań niepożądanych, także EMA w ostatnim czasie, w oparciu o badania *in vitro*, dokonała oceny bezpieczeństwa trzynastu takich preparatów, które zawierały morfinę (n = 7), hydromorfon (n = 2) i oksykodon (n = 4) [24]. Efektem

postępowania EMA było zawieszenie przez CHMP (Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi) pozwoleń na dopuszczenie do obrotu leków o zmodyfikowanym uwalnianiu, w których system kontrolowanego uwalniania zawiera powłokę z poli-metakrylanu i trietylocytrynianu. Preparat do poda-

nia doustnego zawierający morfinę o przedłużonym działaniu w takim właśnie systemie uwalniał *in vitro* (do 20% roztworu alkoholu) 80% dawki opioidu już po 15 minutach. Wytwórcy leków z powłoką z polimetakrylanu i trietylocytrynianu zostali zobligowani do przekształcenia systemu do postaci bardziej stabilnej w alkoholu. Należy oczywiście unikać równoczesnego przyjmowania tabletek o przedłużonym uwalnianiu opioidów i alkoholu, ponieważ może dojść do nasilenia działań niepożądanych leku [25,26], niemniej wyniki ankiet prowadzone wśród chorych z silnym bólem wskazują na zwiększone spożycie alkoholu [24]. Decyzją Komisji Europejskiej (z dnia 20 kwietnia 2011 roku) pacjenci, stosujący opioidy w systemach o przedłużonym uwalnianiu zawierających powłokę z polimetakrylanu i trietylocytrynianu, powinni być poinformowani przez lekarza bądź farmaceutę o możliwości zamiany preparatu [24].

W badaniu Walden i wsp. [27] dokonano porównania kinetyki uwalniania *in vitro* kilku opioidów: hydromorfonu (*Palladone SR*), oksykodonu (*OxyContin* - 80 mg), dihydrokodeiny (*DHC Continus* - 120 mg), morfiny (*MST Continus* - 100 mg; *MXL* - 200 mg), kodeiny (*Contin* - 100 mg), tramadolu (*Dromadol SR* - 200 mg, *Zamadol SR* - 400 mg). Badania uwalniania oksykodonu z preparatu *OxyContin* do roztworu alkoholu potwierdziły stabilność postaci leku. Niezależnie od stężenia alkoholu (0-40%) w medium akceptorowym, ilość uwolnionego opioidu we wszystkich punktach czasowych z postaci leku była porównywalna. Podobny profil uwalniania wykazały pozostałe opioidy, z wyjątkiem hydromorfonu z preparatu *Palladone SR* [27]. Smith i wsp. [28] sugerują jednak ostrożność w przypadku preparatów generycznych zawierających opioidy w postaci o przedłużonym działaniu, które wykazały w ich badaniu zwiększoną rozpuszczalność *in vitro* w środowisku alkoholu. W teście, w którym medium akceptorowym był 40% roztwór alkoholu, po 60 minutach wykazano uwolnienie prawie 80% oksykodonu z leku generycznego [28]. Z preparatu

OxyContin uwalnia się w tych samych warunkach mniej niż 40% dawki, co koresponduje z prawidłowymi wartościami uwalniania w dwufazowym mechanizmie [27]. Zaistniałe różnice mogą przesądzać o bezpieczeństwie leku w grupie pacjentów nadużywających alkohol. Oksykodon, podobnie jak morfina i hydromorfon, należy do opioidów III stopnia drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Lek w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu jest wskazany do leczenia bólu od umiarkowanego do silnego nasilenia. *OxyContin* zawiera zmodyfikowany system *AcroContin*, w którym podwójna otoczka polimerowa umożliwia dwufazowy proces absorpcji leku. Po przyjęciu preparatu, obserwuje się szybki wzrost stężenia oksykodonu we krwi w ciągu pierwszej godziny, a następnie jego powolne uwalnianie przez 12 godzin [29]. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu zapewniają zatem przedłużone działanie przeciwbólowe przy jednoczesnej redukcji liczby aplikacji. Lek można stosować co 12 h, a dostępność wielu dawek ułatwia indywidualizację terapii (5, 10, 20, 40, 80 mg) [30,31]. Dostępne wyniki badań *in vitro* potwierdzają stabilność postaci leku *OxyContin* i porównywalną kinetykę uwalniania opioidu niezależnie od stężenia alkoholu (0-40%) w medium akceptorowym. Nieliczne jeszcze badania dla preparatów generycznych sugerują ostrożność przy zamianie leku oryginalnego ze względu na możliwy efekt *dose dumping* pod wpływem alkoholu.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Współpraca z firmą Mundipharma

Adres do korespondencji:

✉ Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ szalekedyta@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Benziger DP, Miotto J, Grandy RP, Thomas GB, Swanton RE, Fitzmartin RD. A pharmacokinetic/pharmacodynamic study of controlled-release oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:75-82.
2. Anand O, Yu LX, Conner DP, Davit BM. Dissolution testing for generic drugs: an FDA perspective. *AAPS J* 2011;13:328-35.
3. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Modified-released_oral_opioids_31/WC500099180.pdf

4. FDA Alert (June 2005): Hydromorphone hydrochloride Extended-Release Capsules (marketed as Palladone™). http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4187B1_01_08-Alcohol-Induced.pdf
5. Sathyan G, Sivakumar K, Thippahawong J. Pharmacokinetic profile of a 24-hour controlled-release OROS formulation of hydromorphone in the presence of alcohol. *Curr Med Res Opin* 2008;24:297-305.
6. Johnson F, Wagner G, Sun S, Stauffer J. Effect of concomitant ingestion of alcohol on the in vivo pharmacokinetics of KADIAN (morphine sulfate extended-release) capsules. *J Pain* 2008;9:330-6.
7. Johnson FK, Ciric S, Boudriau S, Kisicki J, Stauffer J. Effects of alcohol on the pharmacokinetics of morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended release capsules. *J Clin Pharmacol* 2012;52:747-56.
8. Rahim SA, Al-Ghazawi M, Al-Zoubi N. Influence of ethanol on swelling and release behaviors of Carbopol®-based tablets. *Pharm Dev Technol* 2012 Jul 9. [Epub ahead of print]
9. Welch JS. 'Dose dumping' and sustained-release theophylline. *Am Fam Physician* 1995;52:1278, 1284.
10. Hendeles L, Weinberger M, Milavetz G, Hill M 3rd, Vaughan L. Food-induced "dose-dumping" from a once-a-day theophylline product as a cause of theophylline toxicity. *Chest* 1985;87:758-65.
11. Hendeles L, Wubben P, Weinberger M. Food-induced dose dumping of once-a-day theophylline. *Lancet* 1984;2(8417-8418):1471.
12. Marzec A. Badania dostępności i równoważności biologicznej. Ośrodek Informacji Naukowej Oinpharma Sp. z o.o. Warszawa, 2007.
13. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. London, 2008. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003011.pdf
14. Draft. Additional Guidance for Organizations Performing in Vivo Bioequivalence Studies1. World Health Organization, 2005. http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS05_120Rev1_CROs.pdf
15. <http://www.fda.gov/cder/>
16. <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
17. Szałek E, Kamińska A, Korzeniowska K, Szkutnik-Fiedler D, Grześkowiak E. Podobieństwo leków biologicznych a równoważność leków chemicznych (wybrane aspekty rejestracji leków wg EMA). *Farm Wsp* 2010;3:181-5.
18. Guidance for Industry. Waiver if In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070246.pdf>
19. Szałek E, Grześkowiak E. Oksykodon – efektywne leczenie bólu. *Anest Ratow* 2012;6:350-4.
20. Szałek E, Kamińska A, Murawa D, Połom K, Urbaniak B, Sobiech M, et al. Comparison of the pharmacokinetics of paracetamol from two generic products in patients after total gastric resection. *Pharmacol Rep* 2011;63:1518-25.
21. Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K, Scott S, Gapany SR, Cloyd JC. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology* 2004;63:1494-6.
22. Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, Zingaro WM, Haskins LS. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology* 2008;71:525-30.
23. Walden M, Nicholls FA, Smith KJ, Tucker GT. The effect of ethanol on the release of opioids from oral prolonged-release preparations. *Drug Dev Ind Pharm* 2007;33:1101-11.
24. Smith KJ, Prater DA, Leuner C, Walden M. The potential and significance of the interaction of ethanol with oral prolonged release opioid products. 4th World Congress, World Institute of Pain, Budapest, Hungary, September 25-28, 2007. Poster Number 2108.
25. Fiske WD, Jobs J, Xiang Q, Chang SC, Benedek IH. The effects of ethanol on the bioavailability of oxymorphone extended-release tablets and oxymorphone crush-resistant extended-release tablets. *J Pain* 2012;13:90-9.
26. Janicki S, Sznitowska M, Zieliński W. Dostępność farmaceutyczna i dostępność biologiczna leków. Warszawa: Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa”; 2001.
27. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. London, 2001. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf
28. Guideline on the investigation of bioequivalence. London, 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
29. Cushman P Jr. Alcohol and opioids: possible interactions of clinical importance. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1987 Spring;6(3):33-46.
30. Kreek MJ. Opioid interactions with alcohol. *Adv Alcohol Subst Abuse*. 1984 Summer;3(4):35-46.
31. OxyContin. Charakterystyka produktu leczniczego.