

Nowoczesna postać leku z oksykodonom *Modern dosage form with oxycodone*

Edyta Szalek, Agnieszka Karbownik

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Wielokrotne podanie leku najczęściej generuje brak dyscypliny w jego dawkowaniu, dlatego postaci o modyfikowanym uwalnianiu (modified released dosage form) stanowią idealną opcję technologiczną dla substancji o krótszym biologicznym okresie półtrwania. Kontrolowane uwalnianie substancji aktywnej z niektórych postaci leku pozwala na szybkie uwolnienie części dawki w krótkim czasie po podaniu, co umożliwia szybkie osiągnięcie efektywnego stężenia, a następnie powolne dozowanie pozostałej części leku przez dłuższy okres czasu. Accordeon® jest przykładem leku wykorzystującym system wielokompartmentowy (MUPS – Multiple Unit Pellet System), z którego w sposób kontrolowany uwalniany jest oksykodon, półsyntetyczny opioid o korzystniejszych w porównaniu do morfiny parametrach farmakokinetycznych i lepszym profilu bezpieczeństwa. Lek zapewnia szybki początek uwalniania substancji aktywnej oraz działanie przeciwbólowe utrzymujące się do 12 godzin od aplikacji poprzez powolne uwalnianie oksykodonu. Dodatkową zaletą postaci leku jest możliwość podzielenia tabletki na równe dawki. (*Farm Współ 2015; 8: 1-5*)

Słowa kluczowe: modyfikowane uwalnianie, oksykodon, system wielokompartmentowy

Summary

Multiple administration of a drug usually generates the lack of discipline in its dosage. Therefore, modified-release dosage forms are an ideal technological option for substances with a shorter biological half-life. Controlled release of the active substance from some formulations of the drug enables faster release of part of the dose shortly after administration. It gives a possibility to achieve the effective concentration in a short time, followed by slow dosage of the other part of the drug over a longer period of time. Accordeon® is an example of a drug based on the multi-compartment system (MUPS – Multiple Unit Pellet System), from which oxycodone is released in a controlled manner. It is a semi-synthetic opioid with better pharmacokinetic parameters and safety profile than morphine. The drug guarantees a rapid onset of the release of the active substance and analgesic effect lasting up to 12 hours after the application due to the slow release of oxycodone. The possibility to divide the tablet into equal doses is another advantage of the form of the drug. (*Farm Współ 2015; 8: 1-5*)

Keywords: modified release, oxycodone, multiple unit pellet system

Leki, które mają krótki biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$), są szybko eliminowane z ustroju, co powoduje konieczność ich aplikacji niekiedy 3-4 razy na dobę, co najczęściej generuje brak dyscypliny w ich dawkowaniu. Dlatego substancje lecznicze, które wymagają wielokrotnego i częstego podawania, są

często przygotowywane w postaciach o modyfikowanym uwalnianiu (MR; *modified release dosage form*). Postacie MR są stosowane w chorobach przewlekłych (np. astma, cukrzyca, padaczka), ale także w sytuacjach klinicznych wymagających stałego stężenia leku przez dłuższy okres czasu. Według definicji Europejskiej

Agencji Leków (EMA; *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Product*) postać leku o modyfikowanym uwalnianiu zapewnia inną szybkość i/lub miejsce uwalniania substancji aktywnej w porównaniu do formy konwencjonalnej (*immediate release dosage form*), która jest podawana tą samą drogą [1]. Do formułacji MR zaliczamy postacie leku:

- o przedłużonym uwalnianiu (*prolonged release dosage forms*), które umożliwiają redukcję częstotliwości dawkowania leku, a jednocześnie zapewniają stałe stężenie leku we krwi,
- o opóźnionym uwalnianiu (*delayed release dosage form*), które tworzone są w celu ochrony przewodu pokarmowego przed szkodliwym działaniem leku, bądź zapewnienia konkretnego miejsca uwalniania leku, ale także wówczas, gdy niskie pH w żołądku może wpływać destrukcyjnie na substancję aktywną,
- o wielofazowym uwalnianiu (*multiphasic release dosage forms*), które obejmują postacie o dwufazowym (*biphasic release*) i pulsacyjnym uwalnianiu (*pulsatile release*),
- o kontrolowanym uwalnianiu (*controlled release dosage form*), które umożliwiają różny początek i szybkość uwalniania leku poprzez zastosowanie np. systemu wielokompartimentowego składającego się z licznych peletek powleczonych hydrofilowym lub hydrofobowym polimerem [1,2].

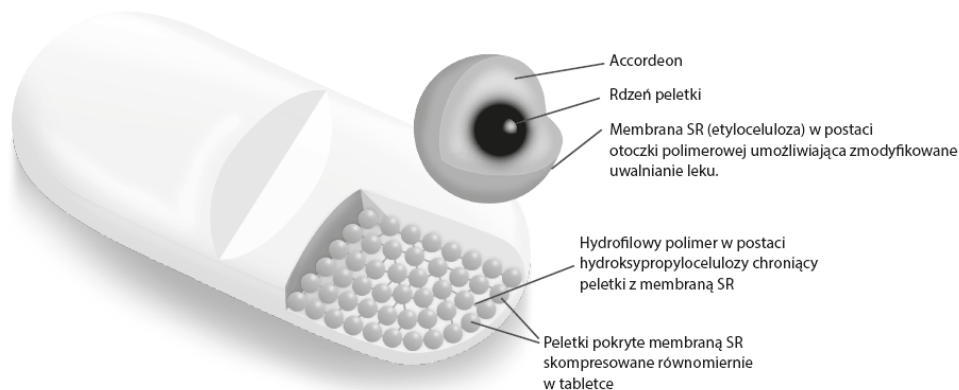
Postacie leku o modyfikowanym uwalnianiu są bardzo często wykorzystywane w farmakoterapii bólu, ponieważ dają możliwość redukcji liczby aplikacji leku oraz utrzymania stabilnego, efektywnego stężenia analgetyku we krwi. Zaawansowanie technologiczne niektórych postaci leku pozwala dodatkowo na szybkie uwolnienie części dawki w krótkim czasie po podaniu, co umożliwia szybkie osiągnięcie efektywnego stężenia, a następnie powolne dozowanie pozostałej części leku przez dłuższy okres czasu. Taka postać leku gwarantuje szybkie, ale i przedłużone działanie leku.

Accordeon® jest przykładem leku wykorzystującym system wielokompartimentowy (MUPS – *Multiple Unit Pellet System*), z którego w sposób kontrolowany uwalniany jest oksykodon (rycina. 1). Jest to półsyntetyczny opioid III stopnia drabiny analgetycznej WHO (Światowej Organizacji Zdrowia), wskazany do leczenia bólu od umiarkowanego do silnego nasilenia. Oksykodon w porównaniu do morfiny charakteryzuje się lepszą skutecznością w leczeniu bólu trzewnego i korzystniejszym profilem działań niepożądanych

(mniejsze działanie sedacyjne i hipotensyjne, mniej nudności i wymiotów) [3-6], co może wynikać z pobudzania receptora KOR (κ) [7]. Dodatkowo, w porównaniu do morfiny charakteryzuje się wyższą dostępnością biologiczną po podaniu doustnym wynoszącą od 60-87% [8]. Oksykodon ulega metabolizmowi w jelicie oraz wątrobie przy udziale enzymów CYP3A4 oraz CYP2D6, jednak metabolity nie mają istotnego wpływu na działanie farmakologiczne leku [9,10]. Oksykodon charakteryzuje się następującymi parametrami farmakokinetycznymi: klirens 10-15 ml/min/kg, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym 2-4 l/kg, $t_{0,5}$ 3-5 h, T_{max} dla roztworu doustnego 0,5-1,5 h, stopień wiązania z białkami 45% [11].

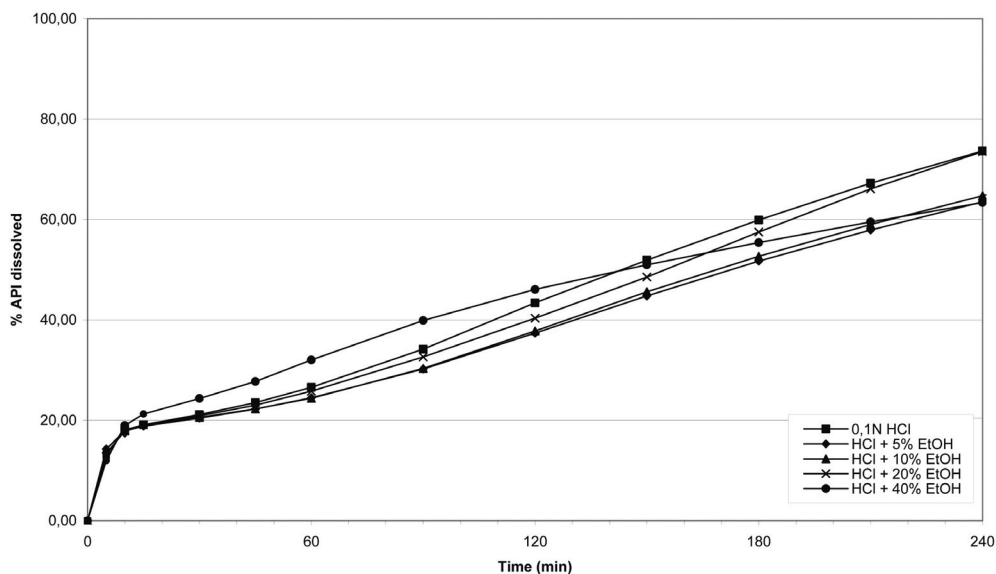
W produkcie leczniczym Accordeon® peletki, zawierające 80% dawki oksykodonu, są powleczone nierozpuszczalnym w wodzie polimerem (etylocelulozą; EC) [12]. EC jest substancją powlekającą często wykorzystywaną w technologii postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu. Głównym mechanizmem uwalniania substancji aktywnej przez taką otoczkę jest proces dyfuzji. Jedną z metod utworzenia otoczki polimerowej na rdzeniach jest ich powlekanie poprzez rozpylenie mieszaniny powlekającej [13]. Taka otoczka z etylocelulozy tworzy membranę SR (*sustained release*), która umożliwia przedłużone uwalnianie leku. Peletki osadzone są w hydrofilowym polimerze w postaci hydroksypropylocelulozy (HPC) i równomiernie skompresowane w tabletkę. Około 20% dawki oksykodonu znajduje się w powierzchniowej warstwie tabletki, co umożliwia szybkie jej uwolnienie i działanie analgetyku.

Zgodnie z zaleceniami EMA postacie o modyfikowanym uwalnianiu powinny być oceniane pod kątem efektu *dose dumping* (uderzeniowe uwolnienie dawki), które może być wywołane uszkodzeniem postaci leku przez np. alkohol [1]. W tym celu opracowano testy *dissolution* pozwalające ocenić uwalnianie substancji leczniczej *in vitro* do środowiska zawierającego alkohol. Test przeprowadza się przez umieszczenie produktu leczniczego w roztworach o objętości 900 mL, które zawierają 0,1 mol/L kwas solny i alkohol o różnych stężeniach. Takie badanie umożliwia ocenę wpływu alkoholu na gwałtowne uwalnianie leku [14,15]. Na rycinie 2 przedstawiono wyniki badania uwalniania oksykodonu z produktu leczniczego Accordeon® 10 mg do środowiska zawierającego alkohol o stężeniach 0, 5, 20 i 40%, co ma naśladować przyjmowanie leku z piwem, drinkiem,



Rycina 1. Budowa systemu MUPS w preparacie Accordeon® [12]

Figure 1. The structure of multiple unit pellet system used in Accordeon® [12]



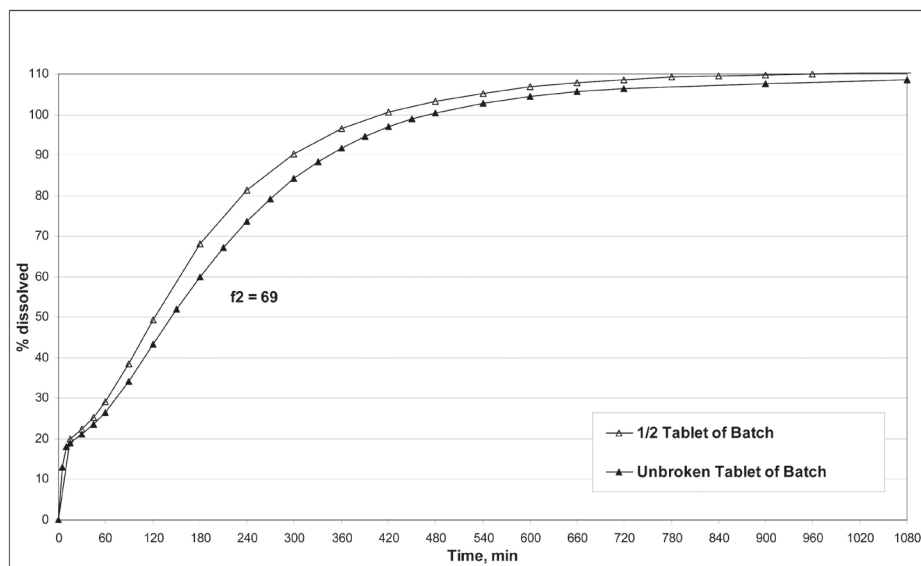
Rycina 2. Test uwalniania oksykodonu z produktu leczniczego Accordeon® 10 mg w roztworach alkoholu o stężeniach 5-40 % [12]

Figure 2. Dissolution profiles for Accordeon® 10 mg in presence of 5-40% ethanol [12]

będz alkoholem typu: whisky, wódka. Próbkę odpowiednich roztworów były pobierane do dwóch godzin w celu oznaczenia ilości uwolnionej substancji aktywnej. Jak wynika z wykresów, postać leku wykorzystana w produkcie leczniczym Accordeon® jest odporna na działanie alkoholu. Niemniej przyjmowanie alkoholu w trakcie terapii oksykodonem jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko poważnych działań niepożądanych,

wynikających z interakcji pomiędzy substancjami [12].

Ponieważ Accordeon®, wyjątkowo jako postać o modyfikowanym uwalnianiu, może być podzielony na dwie równe dawki, producent leku wykonał test uwalniania oksykodonu po przełamaniu produktu leczniczego. Wartości stężeń substancji aktywnej w płynie akceptorowym uwolnionej z całej i przełamanej tabletki są porównywalne, co wskazuje na sta-



Rycina 3. Porównanie uwalniania oksykodonu z całej i przełamanej tabletki (Accordeon® 10 mg) [12]
 Figure 3. Comparison of dissolution profile of unbroken vs. half tablets for Accordeon® 10 mg [12]

bilność postaci leku (rycina 3). Oczywiście tabletkę nie może być dowolnie kruszona, ani rozgryzana, a jedynie przełamana wzdłuż zaznaczonej przez producenta obustronnej linii podziału.

Według wytycznych EMEA leki generyczne o modyfikowanym uwalnianiu muszą być porównane względem leku oryginalnego w badaniach równoważności biologicznej, wykonanych w warunkach *in vivo*, najczęściej u zdrowych ochotników, a w rzadkich przypadkach – u pacjentów. Podstawowe parametry farmakokinetyczne, które są punktami końcowymi (*end points*) badania biorównoważności i są poddawane ocenie porównawczej to:

- C_{max} – maksymalne stężenie leku,
- AUC_t – pole powierzchni pod krzywą $c = f(t)$ obliczone do ostatniego punktu pomiarowego t ,
- AUC_{∞} – pole powierzchni pod krzywą $c = f(t)$ obliczone do nieskończoności.

Dla uzyskanych i obliczonych parametrów farmakokinetycznych obliczone zostają średnie geometryczne, a ostateczne wyniki są przedstawiane w postaci 90% przedziałów ufności dla stosunku wartości średniej geometrycznej parametrów farmakokinetycznych produktu badanego do referencyjnego, które powinny wynosić: 0,8-1,25. Wyniki badania biorównoważności dla produktu leczniczego Accordeon® 10 mg przedstawiono w tabeli 1. Wartości

przedziałów ufności dla analizowanych parametrów wskazują na biorównoważność Accordeonu® względem leku referencyjnego. Średnie wartości stężeń oksykodonu u zdrowych ochotników ($n = 36$), którzy otrzymali preparat generyczny i oryginalny w dawce 10 mg w układzie krzyżowym, z jednotygodniowym okresem wymywania leku (*washout period*), były porównywalne we wszystkich analizowanych punktach czasowych (0-24 h). Średnie wartości stężenia maksymalnego oksykodonu po podaniu preparatu Accordeon® i leku oryginalnego w dawce 10 mg wynosiły odpowiednio: 10,13 i 9,09 ng/ml, natomiast AUC_{0-24} : 82,29 i 87,85 ng×h/ml (Tabela I).

Accordeon® jest lekiem generycznym, od niedawna dostępnym na polskim rynku lekowym, zawierającym oksykodon, który jest półsyntetycznym opioidem o korzystniejszych w porównaniu do morfiny parametrach farmakokinetycznych i lepszym profilu bezpieczeństwa. Lek zatem stanowi ciekawą opcję terapeutyczną w leczeniu bólu, szczególnie że jest dostępny w licznych dawkach: 5, 10, 20, 40, 80 mg. Tabletki Accordeon® dodatkowo można przełamać wzdłuż linii podziału, nie niszcząc systemu o kontrolowanym uwalnianiu substancji aktywnej.

Tabela I. Wyniki badania biorównoważności dla preparatu Accordeon® 10 mg (n = 36) [12]

Table I. The results of bioequivalence study for Accordeon® 10 mg (n = 36) [12]

Parametr	S Accordeon®	S Lek referencyjny	90% CI	Accordeon® vs. lek referencyjny
C _{max} [ng/ml]	10,13	9,09	1,043 – 1,193	1,115
AUC _t [ng×h/ml]	82,29	87,85	0,886 – 0,990	0,937
AUC _∞ [ng×h/ml]	88,37	100,23	0,835 – 0,931	0,882

C_{max} – stężenie maksymalne; AUC_t – pole powierzchni pod krzywą c = f(t) obliczone do ostatniego punktu pomiarowego t, AUC_∞ – pole powierzchni pod krzywą c = f(t) obliczone do nieskończoności, S – wartość średnia; CI – przedział ufności

Konflikt interesów/Conflict of interest

Współpraca z firmą *Accord*.

Adres do korespondencji:

✉ Agnieszka Karbownik

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

☎ (+48 61) 668 78 57

✉ agnieszkakarbownik@o2.pl

Piśmiennictwo

- Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1).
- Haznar D, Garbacz G. Wybrane aspekty technologii leków o modyfikowanym uwalnianiu. *Farm Pol* 2009;65:749-57.
- Gaszyński T. Zastosowanie oksykodonu w leczeniu bólu pooperacyjnego u pacjentów otyłych: porównanie z morfiną. *Anest Ratow* 2014;8:292-8.
- Szałek E, Grześkowiak E. Oksykodon – efektywne leczenie bólu. *Anest Ratow* 2012;6:350-4.
- Woroń J, Dobrogowski J, Wordliczek J. Oksykodon w leczeniu bólu pooperacyjnego. *Anest Ratow* 2011;5:118-21.
- Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E i wsp. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg* 2009;109:1279-83.
- Misiólek H, Cettler M, Woron J i wsp. The 2014 guidelines for post-operative pain management. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014;46:221-44.
- Fujiwara Y, Toyoda M, Chayahara N i wsp. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of controlled-release oral oxycodone in cancer patients. *PLoS One* 2014;9:e104215.
- Pergolizzi JV, Köknel Talu G, Zmpanga G i wsp. Maximizing value in opioid utilization: Is oxycodone immediate release a good option for pain management? *Agri* 2015;27:1-11.
- Söderberg Löfdal KC, Andersson ML, Gustafsson LL. Cytochrome P450-mediated changes in oxycodone pharmacokinetics/pharmacodynamics and their clinical implications. *Drugs* 2013;73:533-43.
- Olkola KT, Kontinen VK, Saari TI i wsp. Does the pharmacology of oxycodone justify its increasing use as an analgesic? *Trends Pharmacol Sci* 2013;34:206-14.
- Dane producenta leku Accordeon®.
- Sawicki W, Lepak P, Kleina M. Otczki na tabletkach i peletkach – budowa, funkcja, mechanizm i metody powlekania. *Farm Pol* 2010;66:378-82.
- Walden M, Nicholls FA, Smith KJ I wsp. The effect of ethanol on the release of opioids from oral prolonged-release preparations. *Drug Dev Ind Pharm* 2007;33:1101-11.
- Szałek E. Opioidy w doustnych postaciach o przedłużonym uwalnianiu a efekt dose dumping pod wpływem alkoholu. *Anest Ratow* 2013;7:350-5.