

CZU: 615.212.7.015.154:616-009.7-036.12

## TENDINȚE ACTUALE PENTRU DEZVOLTAREA SISTEMELOR CU CEDARE MODIFICATĂ ȘI CONTROLATĂ A OPIOIDELOR

Cristina CIOBANU<sup>1\*</sup>, Eugen DIUG<sup>1</sup>, Diana GURANDA<sup>1</sup>, Corina SCUTARI<sup>2</sup>,  
Alina CHIRCU<sup>2</sup>, Nicolae CIOBANU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de tehnologie a medicamentelor, <sup>2</sup>Catedra de farmacologie și farmacie clinică,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [cristina.ciobanu@usmf.md](mailto:cristina.ciobanu@usmf.md)

**Introducere.** Analgezicele opioide sunt cele mai tradițional operante substanțe medicamentoase pentru tratamentul durerii moderate și severe, prescripțiile cărora cresc semnificativ la nivel mondial, în ultimii ani. Majoritatea opioidelor exercită efect farmacologic prin interacțiuni cu receptorii opioizi  $\mu$ ,  $k$ ,  $\delta$  și subtipurile de nociceptin [1]. Ca și în cazul tuturor opioidelor, concentrația plasmatică minimă eficientă pentru analgezie variază foarte mult în rândul pacienților, în special la cei tratați anterior cu opioizi agonști totali. Timpul scurt de înjumătățire a opioidelor (morfină, hidromorfonă, oxicononă) necesită administrare frecventă pentru a obține efect analgezic de durată, ceea ce le face să fie candidați excelenți pentru formulări cu eliberare modificată și controlată.

**Scopul lucrării.** Scopul cercetării este de a prezenta tendințele actuale cu privire la sistemele modificate și controlate, atât elaborate, cât și în proces de dezvoltare, pentru opioidele utilizate în tratamentul durerii cronice.

**Material și metode.** Reviul bibliografic analitic și descriptiv, al revistelor listate în baze electronice (Pubmed, EMBASE, SCOPUS) în număr de 56. Pentru studiu au fost utilizate mai multe cuvinte cheie relevante domeniului produselor medicamentoase care conțin opioide cu eliberare modificată și controlată.

**Rezultate.** Opioidele pot fi clasificate în funcție de mai mulți parametri, inclusiv afinitatea și selectivitatea pentru receptorii opioizi, efectele farmacodinamice și profilurile farmacocinetice. În prezent, pentru ameliorarea treptat și de lungă durată a durerii, se utilizează cu succes sisteme polimerice pentru administrări enterale, transdermice și implantare, cu eliberare modificată și controlată a opioidelor. Substanțele sunt introduse în sisteme compuse din polimeri hidrofobi (ceruri, acizi și alcoolii grași), hidrofilii (hidroxipropilmetilceluloză, carboximetilceluloză sodică, carbopol) și polimeri inerti (Eudragit RS, etilceluloză, polivinilclorid). Există mai multe tehnologii pentru administrarea modificată și controlată a medicamentelor, cum ar fi sistemele multi-particulate, osmotice, pulsatile și sistemele matriceale monolitice [2]. Actualmente sunt înregistrate de FDA și EMEA formulări orale cu eliberare prelungită cu sulfat de morfină (*Avinza*, *Kadian*, *Embeda*), oximorfonă (*Opana ER*), metadonă (*Dolofin*), hidromorfonă (*Exalgo*, *Palladone*) și altele. Alternativ, calea transdermică este utilă pentru opioidele lipofile, precum fentanilul ( $\log P - 4,12$ ) și buprenorfina ( $\log P - 3,55$ ), în care substanța medicamentoasă este formulată într-un rezervor polimeric acoperit cu membrane poroase și se cedează prin difuziune, formând un depot în cheratinocitele epidermei.

**Concluzii.** Produsele opiacee cu eliberare controlată și modificată permit pacienților să susțină mai bine controlul durerii datorită intervalelor convenabile de dozare și a

concentrațiilor plasmatice menținute în stare staționară, la indicația medicului, în îngrijiri paliative.

**Cuvinte cheie:** opioide, polimeri, sisteme cu eliberare modificată și controlată.

**Bibliografie.**

1. Guo, Y.; Yu, R.; Zhang, T.; Ren, F.; Yu, Z.; Cheng, J.; Jia, H.; Shi, W.; Zhang, Y. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Biased Mu-Opioid Receptor Agonists. *Molecules* 2024, 29, 2961.
2. Ciobanu C., Guranda D., Cojocaru Toma M., Israelov B. [Opioids derivatives, history and modern aspects of formulation](#). In: [Revista Farmaceutică a Moldovei Nr. 1-4, 2020](#). pp.64-65. ISSN: 1812-5077.

CZU: 615.212.7.015.154:616-009.7-036.12

**CURRENT TRENDS FOR DEVELOPMENT OF OPIOIDS MODIFIED AND CONTROLLED RELEASE SYSTEMS**

**Cristina CIOBANU<sup>1\*</sup>, Eugen DIUG<sup>1</sup>, Diana GURANDA<sup>1</sup>, Corina SCUTARI<sup>2</sup>,  
Alina CHIRCU<sup>2</sup>, Nicolae CIOBANU<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Department of Drug Technology, <sup>2</sup>Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy,  
Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [cristina.ciobanu@usmf.md](mailto:cristina.ciobanu@usmf.md)

**Introduction.** Opioid analgesics are the most traditionally active medicinal substances for the treatment of moderate and severe pain, the prescriptions of which are increasing significantly worldwide in recent years. Most opioids exert their pharmacological effect through interactions with  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  opioid and nociceptin subtypes receptors [1]. As with all opioids, the minimum effective plasma concentration for analgesia varies widely among patients, particularly in those previously treated with full agonist opioids. The short half-life of opioids (morphine, hydromorphone, oxycodone) requires frequent administration to achieve long-lasting analgesic effect, making them excellent candidates for modified-release and controlled-release formulations.

**Aim of the study.** The purpose of the research is to present current trends in the developed of modified and controlled release systems for opioids, used in the treatment of chronic pain.

**Material and methods.** Analytical and descriptive bibliographic review of 56 journals listed in electronic databases (Pubmed, EMBASE, SCOPUS). Several key words relevant to the field of modified and controlled release opioids were used for the study.

**Results.** Opioids can be classified according to several parameters, including affinity and selectivity for opioid receptors, pharmacodynamic effects, and pharmacokinetic profiles. Currently, polymeric systems for enteral, transdermal and implantable administrations with modified and controlled release of opioids are used for gradual and long-lasting pain relief. The substances are introduced into systems composed of hydrophobic polymers (waxes, fatty acids and alcohols), hydrophilic (hydroxypropylmethyl cellulose, sodium carboxymethylcellulose, carbopol) and inert polymers (Eudragit RS, ethylcellulose, polyvinyl chloride). There are several technologies for modified and controlled drug delivery, such as multiparticulate, osmotic, pulsatile and monolithic matrix systems [2]. Oral extended-release formulations of morphine sulfate (Avinza, Kadian, Embeda),

oxymorphone (Opana ER), methadone (Dolofin), hydromorphone (Exalgo, Palladone), and others are currently registered by the FDA and EMEA. Alternatively, the transdermal route is recommended for lipophilic opioids, such as fentanyl (logP - 4.12) and buprenorphine (logP - 3.55), where the drug substance is formulated in a polymeric reservoir covered with porous membrane and is released by diffusion, forming a depot in the keratinocytes of the epidermis.

**Conclusions.** Controlled- and modified-release opioid products allow patients to better sustain pain control due to convenient dosing intervals and steady-state plasma concentrations when indicated by the palliative care physicians.

**Key words:** opioids, polymers, modified and controlled release systems.

### **Bibliography.**

1. Guo, Y.; Yu, R.; Zhang, T.; Ren, F.; Yu, Z.; Cheng, J.; Jia, H.; Shi, W.; Zhang, Y. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Biased Mu-Opioid Receptor Agonists. *Molecules* 2024, 29, 2961.
2. Ciobanu C., Guranda D., Cojocaru Toma M., Israelov B. [Opioids derivatives, history and modern aspects of formulation](#). In: [Revista Farmaceutică a Moldovei Nr. 1-4, 2020](#). pp.64-65. ISSN: 1812-5077.

### **Authors' ORCID**

Cristina Ciobanu	<a href="https://orcid.org/0000-0001-6550-6932">https://orcid.org/0000-0001-6550-6932</a>
Eugen Diug	<a href="https://orcid.org/0000-0003-1963-9026">https://orcid.org/0000-0003-1963-9026</a>
Diana Guranda	<a href="https://orcid.org/0000-0001-6296-9114">https://orcid.org/0000-0001-6296-9114</a>
Scutari Corina	<a href="https://orcid.org/0000-0001-5390-5493">https://orcid.org/0000-0001-5390-5493</a>
Nicolae Ciobanu	<a href="https://orcid.org/0000-0002-2774-6668">https://orcid.org/0000-0002-2774-6668</a>