

Farmaceutische ontwikkeling van toedieningsvormen van diacetylmorfine voor heroïneverslaafden

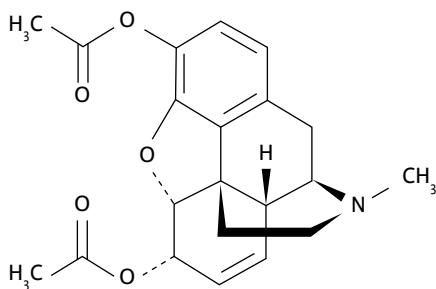
M.G. Klous, B. Nuijen, W. van den Brink, J.M. van Ree en J.H. Beijnen

Kernpunten

- Voor toepassing in klinisch onderzoek bij chronisch therapieresistente heroïneverslaafden zijn farmaceutische toedieningsvormen voor injecteerbare en rookbare heroïne ontwikkeld.
- De productieprocessen (vriesdrogen respectievelijk 'schroefdosen') en kwaliteitscontroles zijn gekarakteriseerd en gevalideerd.
- Het 'chinezen' (inhaleren na verdampen) van diacetylmorfine is nader onderzocht middels in-vitro- en in-vivo-experimenten.

Figuur 1

Structuurformule van heroïne (diamorfine, 3,6-diacetylmorfine)



Verslaving aan opioïden zoals heroïne (diamorfine, 3,6-diacetylmorfine; figuur 1) is een oud en wereldwijd probleem.

Tegenwoordig wordt verslaving gezien als een chronische psychiatrische aandoening, die dan ook is opgenomen in de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. De farmacologische behandeling van heroïneverslaving kent drie doelen:

- crisisinterventie (bijvoorbeeld opioïdeantagonisten [naloxon, naltrexon] bij een overdosis);
- ontgiftiging (afkicken) gevolgd door terugvalpreventie;
- stabilisatie gecombineerd met schadebeperking (bijvoorbeeld substitutiebehandeling met opioïdeagonisten zoals methadon of buprenorfine).

Ondanks de gunstige resultaten die met afkicken en terugvalpreventie worden behaald, blijft het voor een deel van de chronisch heroïneverslaafden een probleem om langdurig van de illegale opioïden af te blijven. In dat geval wordt stabilisatie met schadebeperking het belangrijkste behandeldoel. Dit houdt in dat wordt gestreefd naar stabilisatie van illegaal drugsgebruik, verbetering van de gezondheid van de patiënt en beperking van de schade die gebruik van drugs met zich meebrengt. Helaas lukt het met de traditionele substitutiebehandelingen niet altijd de gewenste resultaten te bereiken. Daarom groeit de laatste tijd de interesse voor behandelingsprogramma's waarbij heroïne wordt voorgeschreven aan chronisch verslaafden die

Abstract

Pharmaceutical development of dosage forms of diamorphine for use by heroin addicts

Objective

To develop diamorphine (heroin) preparations intended for prescription in heroin-assisted treatment (HAT) to chronic treatment-refractory opioid-dependent patients.

Design and methods

Diamorphine hydrochloride 3 g powder for injection solution was developed as a pharmaceutical alternative for street heroin for patients injecting the drug. The hydrochloride salt was selected for its solubility and an aseptic production process followed by lyophilisation was necessary to ensure the stability of the final product.

Since most Dutch heroin addicts use heroin via 'chasing the dragon', a pharmaceutical form of diamorphine was developed that could be vaporised and subsequently inhaled by the patients in the clinical trial. During development, in vitro experiments (thermal analysis and simulation studies) were performed in search of a suitable formulation. The resulting formulation (a diamorphine + caffeine powder mixture) was filled into sachets using a microdose auger filler. The production process was characterised, optimised and validated and suitable quality controls were developed according to cGMP guidelines.

As inhalation after volatilisation is an uncommon mode of administration, two methods for 'smoking' heroin were compared: volatilisation using a heating device resulted in lower exposure to heroin and its metabolites than 'chasing the dragon'. Furthermore, deuterated diamorphine was studied as a marker for use of illicit heroin by patients in HAT. Finally, paraphernalia used by patients in HAT were analysed for the presence of degradation products of diamorphine and caffeine.

Results and conclusion

Diamorphine injection solution as well as a pharmaceutical form for vaporising and inhaling diamorphine could be developed successfully. Both preparations were used in clinical trials and were found suitable for treatment of chronic treatment-refractory opioid-dependent patients.

PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(5):98-104

geen baat hebben gehad bij de andere behandelingsmogelijkheden. In diverse Europese landen (België, Duitsland, Frankrijk, Nederland, Spanje, het Verenigd Koninkrijk en Zwitserland) en ook in Australië en Canada is klinisch onderzoek naar heroïne op medisch voorschrift in uitvoering of in voorbereiding [1]. Een Nederlands onderzoek [2, 3], uitgevoerd door de Centrale Commissie Behandeling Heroïnever-

Tabel 1

Kwaliteitscontrole van diacetylmorfinehydrochloride 3 g/flacon: specificaties en resultaten van tien charges

Test	Specificatie	Resultaat [□]
Visuele inspectie	crème-witte gevriesdroogde massa	conform
Gehalte	95-105 % van declaratie	99,6 % (1,8)
Zuiverheid	> 97,5 %	98,2 (0,3)
<i>Uniformity of mass</i>	Ph.Eur. 2.9.5	conform, 2,97 g (0,06)
pH na reconstitutie	4-6	4,96 (0,62)
Watergehalte	< 2,0 %	0,23 % (0,04)
Endotoxinen	< 50 EU/flacon	conform
Steriliteit	steriel	conform

[□] Waar mogelijk is het gemiddelde (standaarddeviatie) gegeven.

slaafden, is in 2002 succesvol afgesloten met een advies aan de minister van VWS om te faciliteren dat heroïne in Nederland beschikbaar komt als een laatste farmacotherapeutische interventie voor chronisch therapieresistente verslaafden die reeds behandeld worden met methadon.

Het Nederlandse onderzoek naar heroïne op medisch voorschrift bestond uit twee armen, waarin patiënten respectievelijk een farmaceutische vorm van injecteerbare of rookbare heroïne kregen voorgeschreven. Hieronder wordt de ontwikkeling beschreven van de farmaceutische, injecteerbare en rookbare heroïne: diacetylmorfine voor injectie en voor inhalatie. Dit artikel is een samenvatting van het proefschrift dat de ontwikkeling beschrijft van de farmaceutische toedieningsvormen voor heroïne die zijn gebruikt in dit onderzoek [4].

In het voorbereidende literatuuronderzoek [5] zijn behalve enkele studies naar klinische toepassingen van diacetylmorfine (met name uit het Verenigd Koninkrijk) ook enkele forensische publicaties meegenomen, om de eigenschappen van straatheroïne en de door verslaafden toegepaste toedieningswegen in kaart te brengen. Naast de gebruikelijke eisen voor effectiviteit, veiligheid en kwaliteit van een geneesmiddel, is namelijk ook de acceptatie van de 'farmaceutische heroïne' door de beoogde gebruikers van groot belang. Heroïne op medisch voorschrift is immers bedoeld voor moeilijk behandelbare verslaafden die moeten worden gestimuleerd deel te (blijven) nemen aan een behandelingsprogramma.

Het is bekend dat verslaafden vooral het *flash*-effect waarderen, dat optreedt direct na het spuiten of roken van heroïne (en dat ontbreekt bij bijvoorbeeld orale methadon). Daarom is van belang dat effect ook bij nieuw te ontwikkelen toedieningsvormen te bereiken. Heroïne wordt na systemische absorptie snel door esterases omgezet in de actieve metabolieten 6-acetylmorfine en morfine (halfwaardetijd circa 3 min). Het snel bereiken van hoge concentraties heroïne en 6-

acetylmorfine in de hersenen wordt verantwoordelijk geacht voor het *flash*-effect, terwijl morfine en zijn metabolieten zorgen voor een langduriger gevoel van euforie en sedatie. Het is dan ook niet verbazend dat intraveneuze toediening van heroïne de populairste toedieningsweg is bij verslaafden: 60-80 % van de verslaafden in Europa die onder behandeling zijn injecteert de drug (gegevens 1990-2001). In Nederland is dit aandeel veel lager (15-25 %); de meeste verslaafden inhaleren de heroïne na verdamping ('chinezen' of 'chasing the dragon'; 75-85 %). Ook langs deze weg kunnen snel hoge concentraties heroïne en 6-acetylmorfine in de hersenen bereikt worden. De biologische beschikbaarheid via deze toedieningsweg is ongeveer 50 % en het farmacokinetisch en farmacodynamisch profiel (bloedspiegels en effecten) zijn acceptabel voor chronisch verslaafden [6].

Diacetylmorfine voor injectie: farmaceutische ontwikkeling

In het Verenigd Koninkrijk wordt diacetylmorfine onder andere toegepast als analgeticum bij terminale patiënten en er zijn verschillende preparaten voor injectie in de handel (5, 10, 30, 100 of 500 mg per ampul). De grondstof en het product zijn dan ook opgenomen in de *British Pharmacopoeia* [7]. Besloten is echter zelf een preparaat te ontwikkelen, omdat de te verwachten doseringen (2-3 maal daags max. 400 mg, max. 1000 mg/dag [2]) veel hoger zijn dan gebruikelijk voor analgesie (5 mg/keer, 30-60 mg/dag) en omdat veel variatie in patiëntdoseringen werd verwacht (onder andere vanwege titreren van de dosis). Daarom is een multi-dosepreparaat ontwikkeld: Diacetylmorfine hydrochloride 3 g, poeder voor oplossing voor injectie [8].

Diacetylmorfinehydrochloride is uitstekend wateroplosbaar, maar niet voldoende stabiel in oplossing om te verwerken tot een kant-en-klare injectievloeistof. Het steriliseren van een diacetylmorfineoplos-

sing is om dezelfde reden niet haalbaar, zodat een aseptisch productieproces nodig is [9]. Diacetylmorfinehydrochloride wordt opgelost in water voor injecties, gefiltreerd (0,2 µm) en uitgevuld in glazen flacons, waarna het product wordt gevriesdroogd met een speciaal ontwikkeld en geoptimaliseerd vriesdroogprogramma. Hulpstoffen (zoals *bulking agents*) bleken niet nodig te zijn voor een geschikt gevriesdroogd product (voor specificaties en resultaten van de kwaliteitscontrole: tabel 1). Voor toediening wordt het gevriesdroogde poeder opgelost (1 ml = 150 mg diacetylmorfinehydrochloride) en kunnen spuiten met patiëntspecifieke doseringen worden bereid. Stabiliteitsonderzoek volgens de richtlijnen van de International Conference on Harmonisation toonde aan dat het gevriesdroogde product gedurende 2 jaar stabiel is bij $25 \pm 2 \text{ °C}/60 \pm 5 \%$ relatieve vochtigheid en gedurende 6 maanden bij $40 \pm 2 \text{ °C}/75 \pm 5 \%$ relatieve vochtigheid, zodat geen specifieke bewaarcondities nodig zijn. De chemische stabiliteit van de oplossing is voldoende voor een gebruikstermijn van 12 uur na reconstitutie.

Diacetylmorfine voor inhalatie: farmaceutische ontwikkeling

Van diacetylmorfine voor inhalatie is geen geregistreerd voorbeeld beschikbaar en er zijn maar weinig literatuurgegevens. Daarom is gestart met in-vitro-experimenten die de beoogde ongebruikelijke toedieningswijze nabootsen.

In-vitro-experimenten

Thermische analyses (*differential scanning calorimetry*, thermogravimetrische analyse) lieten zien dat voor deze toepassing (inhalatie na verdampen) diacetylmorfinebase te prefereren is boven diacetylmorfinehydrochloride [10]. Diacetylmorfinebase (smeltpunt 173 °C) is thermisch stabiel dan het hydrochloride, dat al ontleedt en verkoolt bij temperaturen onder de smeltemperatuur (circa 230 °C). Verder heeft diacetylmorfinebase een lagere smeltemperatuur (160 °C) en verdampt het sneller als coffeïneanhydraat wordt toegevoegd. Als hulpstof is coffeïne acceptabel, omdat het ook een gebruikelijk ingrediënt is van straatheroïne en omdat in die hoedanigheid geen nadelige effecten ervan bekend zijn. Daarnaast worden van coffeïne geen storende farmacologische effecten verwacht, in tegenstelling tot veel andere mogelijke componenten van straatheroïne (waaronder papaverine, noscapine, acetylcodeïne, fenobarbital, methaqualon, procaïne, piracetam, kinine, strychnine). Andere hulpstoffen zijn niet overwogen, omdat er geen hulpstoffen verkrijgbaar zijn die bij de beoogde toedieningswijze bewezen veilig zijn. In-vitro-experimenten die het 'chinezen' nabootsen lieten zien dat ongeveer 41 % van de diacetylmorfinebase uit tabletten diacetylmorfine + coffeïne wordt teruggevonden in de opgevangen damp [11]. Coffeïne verdampte volledig zonder dat ontleding werd gezien; diacetylmorfine werd intact en als 6-acetylmorfine teruggevonden in de opgevangen damp en liet een verkoold residu achter. Omdat opschalen van de productie van de geteste tabletten niet mogelijk bleek (zonder toevoegen van hulpstoffen), werd het onderzoek voortgezet met een poedermengsel diacetylmorfine + coffeïne [11]. Tijdens simulatie-experimenten [12] is gebleken dat verschil in verhouding van diacetylmorfine en coffeïne in een poeder (25 %, 50 % of 75 % diacetylmorfine m/m) en verschil in temperatuur (200-350 °C) maar weinig invloed hebben op de opbrengst van diacetyl-

morfine (46-62 %) en coffeïne (65-83 %) in de damp (figuur 2). Verhoging van de temperatuur leek vooral de verdampingssnelheid te verhogen. De longdepositie van het aerosol is gesimuleerd door de *mass median aerodynamic diameter* (MMAD) van de deeltjes te meten met behulp van een *cascade-impactor*. Afhankelijk van de samenstelling van het monster en de temperatuur varieerde de MMAD van de deeltjes tussen 1,8 en 4,1 µm. Tussen 45 en 60 % van elk monster werd teruggevonden als aerosoldeeltjes < 5 µm. Monsters met meer coffeïne gaven grotere aerosoldeeltjes en hogere verdampingstemperaturen leverden ook grotere deeltjes op. Uit deze resultaten kan geconcludeerd worden dat bij verhitting van een mengsel diacetylmorfine + coffeïne voldoende diacetylmorfine vervluchtigt tot een aerosol waarvan de deeltjes klein genoeg zijn om diep in de longen door te dringen, waar absorptie plaatsvindt. Het poedermengsel met 75 % diacetylmorfinebase en 25 % coffeïneanhydraat is gekozen als basis voor diacetylmorfinepoeder voor inhalatiedamp.

Productie

De volgende stap was de ontwikkeling van een productieproces om het poedermengsel diacetylmorfine + coffeïne te verdelen in porties (patiëntdoses) en te verpakken. Het poedermengsel heeft echter slechte stromingseigenschappen en aangezien toevoeging van hulpstoffen ongewenst is, was een productieproces nodig dat geen goede stromingseigenschappen vereist. Gekozen is voor een schroefdoseermachine, die poederporties kan uitvullen in sachets. Om dit proces te karakteriseren, te optimaliseren en te valideren, is gebruikgemaakt van *experimental design*, zodat naast de gewenste dosisrange (50-300 mg) nog vier zorgvuldig geselecteerde variabelen (tabel 2) in 24 experimenten getest konden worden [13]. Het nauwkeurig uitvullen van de benodigde kleine hoeveelheden poeder diacetylmorfine + coffeïne bleek een complexe aangelegenheid te zijn. Alle geteste variabelen waren van invloed op de nauwkeurigheid van uitvullen, vooral de dosis, het toerental van de menger (die het poedermengsel tijdens het uitvullen continu mengt) en de vulgraad van de trechter. Er werd een regressiemodel opgesteld met negen termen (variabelen en interacties tussen variabelen) dat de doseernauwkeurigheid kan voorspellen (figuur 3). Dit model werd gebruikt om optimale instellingen voor routineproductie te berekenen. Deze zijn vervolgens gebruikt in de productie van vier testcharges (respectievelijk 75, 100, 150 en 200 mg diacetylmorfine per sachet), waaruit bleek dat het poedermengsel met een juistheid van 99,0-101,0 % en een nauwkeurigheid van 3,2-5,3 % uitgevuld kan worden in sachets. Tijdens het uitvullen werd geen ontmenging van het poedermengsel gezien.

In het productieproces zijn inprocescontroles van het totaalgewicht en het gewicht van de inhoud van de sachets (uitschudgewicht) opgenomen, om tijdens de productie juistheid en nauwkeurigheid van het uitvullen te kunnen controleren (tabel 3) [14]. Van de verzamelde gegevens worden het gemiddelde en de relatieve standaarddeviatie (eis $\leq 7,8 \%$) van het uitschudgewicht berekend en wordt gecontroleerd of er geen uitschudgewichten buiten $\pm 15 \%$ van de declaratie vallen. Verder worden diverse weegcontroles en tellingen uitgevoerd om na te gaan of het afgewogen poeder en alle geproduceerde sachets verantwoord zijn in het kader van de Opiumwet. De kwaliteitscontrole van de sachets omvat een bepaling van het

gehalte en de zuiverheid van diacetylmorfine (en coffeïne) middels HPLC-UV en een test op gelijkmatigheid van gewicht (Uniformity of Mass, Ph.Eur. 2.9.5). De laatste test is conform de geldende regelgeving inmiddels vervangen door de test op Uniformity of Dosage Units (Ph.Eur. 2.9.40), op basis van gehalte in plaats van massa. Stabiliteitsonderzoek volgens ICH-richtlijnen heeft uitgewezen dat diacetylmorfinesachets gedurende 2 jaar stabiel zijn bij 25 ± 2 °C en 60 ± 5 % relatieve vochtigheid en gedurende 6 maanden bij 40 ± 2 °C en 75 ± 5 % relatieve vochtigheid, zodat geen specifieke bewaarcondities nodig zijn.

Diacetylmorfine voor inhalatie: toepassing

Diacetylmorfine poeder voor inhalatiedamp is een niet alledaags geneesmiddel in een ongebruikelijke toedieningsvorm; tijdens de ontwikkeling is dan ook extra aandacht uitgegaan naar de toepassing in de praktijk.

Voor aanvang van de klinische studie is vooronderzoek verricht naar de mogelijkheid tot standaardisatie van de toediening. Zo zijn in een farmacokinetische studie twee methoden om heroïne te 'roken' vergeleken: 5 verslaafden gebruikten op 5 dagen om-en-om een verwarmingselement (300 °C) of de gebruikelijke 'chinesees'-methode voor het verdampen van hun tabletten diacetylmorfine + coffeïne, waarbij frequent bloedmonsters afgenomen werden [15]. De concentraties van diacetylmorfine, 6-acetylmorfine, morfine en morfine-3- en -6-glucuronide in plasma werden bepaald met behulp van een gevalideerde LC-MS/MS-methode. De blootstelling aan diacetylmor-

Tabel 2

Variabelen die zijn betrokken in de validatie van de sachetteermachine met behulp van *experimental design*

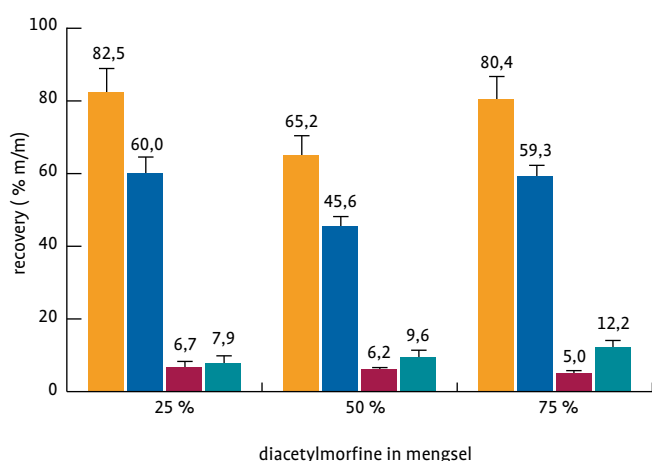
Variabele	Spreiding
Dosering (D)	50-300 mg
Toerental schroef (AuS)	300-1100 rpm
Toerental menger (AgS)	10-90 rpm
Vulgraad trechter (F)	10-90 %
Dosisinterval (DI)	500-5000 ms

fine en zijn metaboliëten was significant lager na het verdampen met het verwarmingselement dan na het 'chinesees': diacetylmorfine 80 % lager en 6-acetylmorfine 73 % lager (figuur 4). Piekconcentraties van diacetylmorfine en 6-acetylmorfine waren ook respectievelijk 80 en 70 % lager na gebruik van het verwarmingselement. Omdat 'chinesees' de efficiëntste methode was, die ook de minste bezwaren opriep bij de patiënten, is dat de toedieningswijze voor inhaleerbare diacetylmorfine geworden in de landelijke klinische studie.

In een tweede studie is de toepassing onderzocht van deuterodiacetylmorfine als marker voor het detecteren van bijgebruik van illegale heroïne, door patiënten die diacetylmorfine voor inhalatie gebruiken

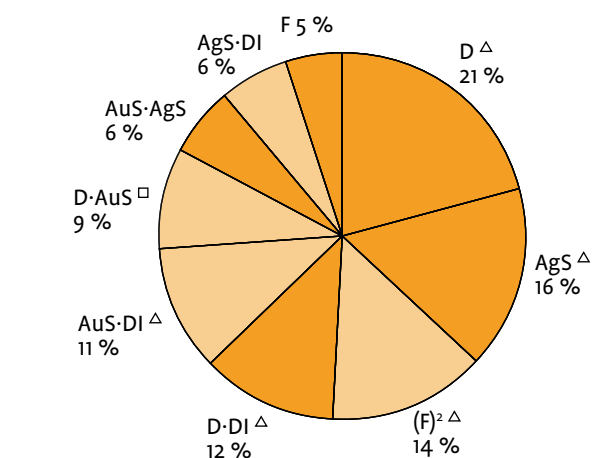
Figuur 2

Resultaten van het verdampen van drie mengsels (25, 50 en 75 % m/m) bij 250 °C. De gemiddelde recoveries (% m/m) zijn weergegeven met foutbalken die de standaarddeviaties weergeven. De recovery van coffeïne (■) is een percentage van de hoeveelheid coffeïne in het poedermonster; de recovery van diacetylmorfine (■) en 6-acetylmorfine (■) en de omvang van het residu op de folie (■) zijn berekend als percentage van de hoeveelheid diacetylmorfine in het monster (6-acetylmorfine gecorrigeerd voor molecuulgewicht).



Figuur 3

De variabelen die in de validatie van de sachetteermachine met behulp van *experimental design* zijn betrokken en hun spreiding (zie tabel 2), gerangschikt naar de variatiecoëfficiënt van het uitvulgewicht in het regressiemodel. Het relatieve effect van elke variabele (over diens spreiding) is weergegeven als percentage van het gecombineerde effect van alle variabelen (over hun respectieve spreidingen).



□ p < 0,01; △ p < 0,001.

Een donkere tint geeft een negatief effect op de variatiecoëfficiënt aan (■).

Tabel 3

Inprocescontroles in de productie van diacetylmorfinesachets

Test	Specificatie	Actie bij afwijking
Uitschudgewicht	binnen $\pm 10\%$ van declaratie \square	herhaal de test, bij herhaalde afwijking een vulcorrectie uitvoeren
Uitschudgewicht Totaalgewicht van sachet	buiten $\pm 10\%$ maar binnen $\pm 15\%$ van declaratie \square gewichtsverschil binnen 10 sachets $< 30\%$ van declaratie	verwerp de betrokken sachets en voer een vulcorrectie uit bepaal uitschudgewicht van zwaarste en lichtste sachet en handel bij afwijkingen buiten 10% als hierboven

\square Afgeleid van test op Uniformity of Mass, Ph.Eur. 2.9.5

[16]. Controle op illegaal bijgebruik is van belang, omdat het succes van de behandeling met heroïne op medisch voorschrift afhangt van het volledig vervangen van straatheroïne door farmaceutische heroïne. In de studie gebruikten 9 patiënten gedurende 4 dagen diacetylmorfine voor inhalatie, waaraan deuterodiacetylmorfine (1:20) was toegevoegd (gedeuteerd op de acetylgroepen). De patiënten waren opgenomen in een gesloten onderzoeksinstituut waar bijgebruik van drugs verboden is. Er werden regelmatig urine- en plasmamonsters afgenomen, waarin de concentraties van diacetylmorfine en metabolieten werden bepaald. De verhouding van gelabelde en ongelabelde 6-acetylmorfine (MAM) in de urine- en plasmamonsters was zeer constant (plasma $32,6 \pm 2,5$, urine $26,5 \pm 2,1$), normaal verdeeld en onafhankelijk van de dosering diacetylmorfine, de concentratie 6-acetylmorfine en de tijd na toediening. De verhouding MAM/MAM-d3 was gedurende 4-9,5 uur te meten in urine en kan derhalve worden gebruikt om bijgebruik van straatheroïne te detecteren.

Voor een groter detectievenster is een stabiele isotoop van diacetylmorfine nodig die in de morfinanstructuur gelabeld is, aangezien morfine en zijn metabolieten een langere halfwaardetijd hebben dan 6-acetylmorfine. De productiekosten van een dergelijke isotoop zullen waarschijnlijk hoog zijn, omdat dan een speciale, ingewikkelde, chemische synthesroute voor morfine (de grondstof voor diacetylmorfine) noodzakelijk is, in plaats van de zeer efficiënte synthese van morfine in de *Papaver somniferum*.

In een derde studie zijn de rietjes geanalyseerd die door de verslaafden zijn gebruikt bij het 'chinezen' [17]. Door verhitting van het poeder diacetylmorfine + coffeïne tijdens dit proces, zouden de twee componenten kunnen ontleden tot potentieel toxische stoffen. De aanslag die zich in de gebruikte rietjes bevond, werd beschouwd als een afspiegeling van de damp die de longen van de patiënt bereikt en daarom werden de rietjes onderzocht op de aanwezigheid van onbekende ontledingsproducten. Daarvoor werd een speciale vloeistofchromatografische methode ontwikkeld, die geschikt was voor zowel fotodiodearray-detectie als massaspectrometrische detectie. De rietjes bleken vooral (75%) diacetylmorfine, coffeïne, 6-acetylmorfine en morfine te bevatten (figuur 5). Verder werden verschillende onbekende pieken in de chromatogrammen gezien. Voor negen ontledingsproducten werd een structuurvoorstel gedaan; bij elkaar maakten deze negen stoffen 0,4-9,7% uit van het residu in de rietjes. Het waren allemaal morfinederivaten met

verschillende substitutiepatronen op de posities C₃, C₆ en N₁₇ in de morfinanstructuur. De activiteit en de toxiciteit van de meeste van deze stoffen zijn onbekend en vereisen nader onderzoek.

Conclusies

De vraag die aan de basis van het onderzoek in dit artikel staat, is een voorbeeld van een situatie waarin een ziekenhuisapotheek haar waarde kan bewijzen bij het realiseren van (onderzoek naar) farmaceutische zorg voor een patiëntengroep die voor de industrie niet interessant is. Met inachtneming van alle geldende kwaliteitseisen voor farmaceutische productie en kwaliteitscontrole (GMP/GLP) en natuurlijk binnen de kaders van de Opiumwet, is het in relatief korte tijd gelukt de benodigde farmaceutische toedieningsvormen voor heroïne te ontwikkelen. Diacetylmorfine voor injectie, 3 g/flacon, en vier sterktes Diacetylmorfine poeder voor inhalatiedamp (75 mg, 100 mg, 150 mg en 200 mg) zijn gebruikt in een klinisch onderzoek, waarvan de gunstige resultaten ertoe hebben geleid dat heroïne op medisch voorschrift een reguliere behandeling kan worden voor een subgroep van chronische, moeilijk behandelbare verslaafden in Nederland.

Dr. M.G. Klous, dr. B. Nuijen en prof. dr. J.H. Beijnen: Apotheek Slotervaartziekenhuis en Het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis, Amsterdam.

Prof. dr. W. van den Brink en prof. dr. J.M. van Ree: Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden, Utrecht.

Prof. dr. W. van den Brink: Psychiatrisch Centrum AMC De Meren, Academisch Medisch Centrum en Universiteit van Amsterdam.

Prof. dr. J.M. van Ree: Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen, afdeling Farmacologie en Anatomie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Prof. dr. J.H. Beijnen: Vakgroep Geneesmiddelen toxicologie, Faculteit Bètawetenschappen, Departement Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

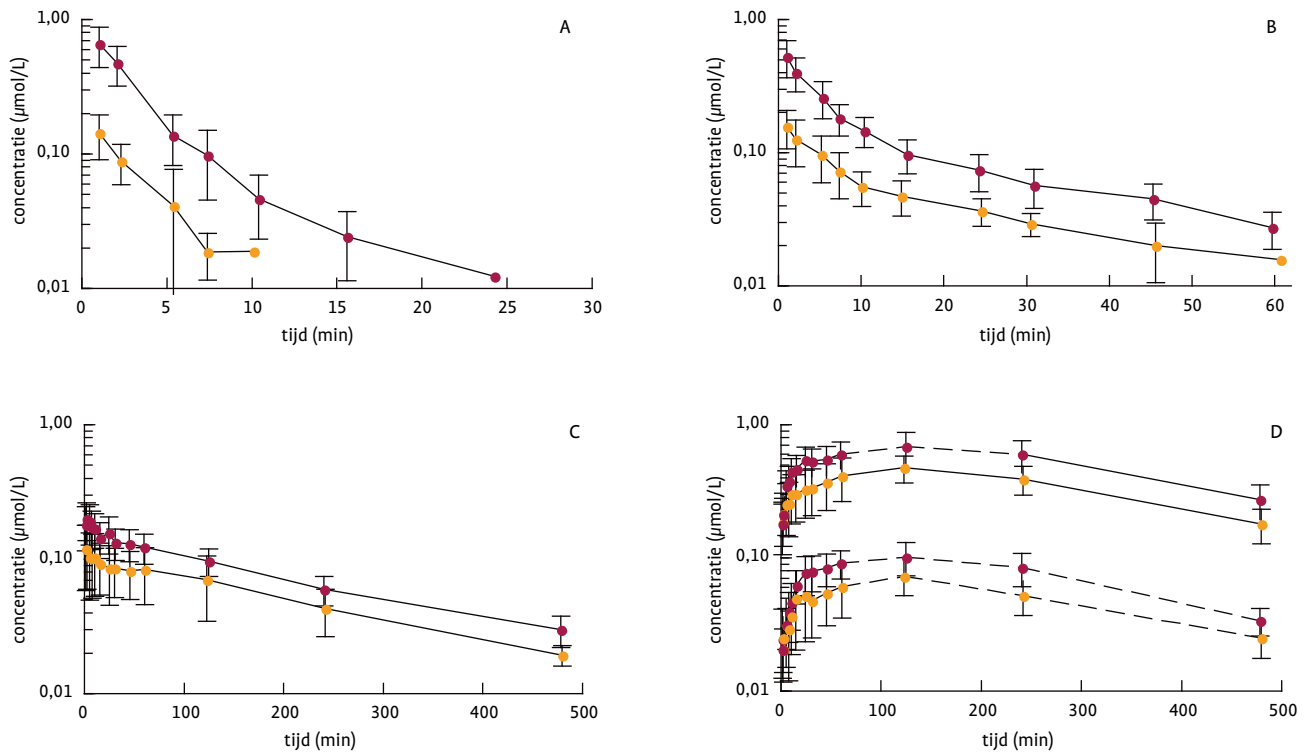
Meer informatie: www.ccbh.nl.

LITERATUUR

- 1 Fischer B, Rehm J, Kirst M, et al. Heroin-assisted treatment as a response to the public health problem of opiate dependence. *Eur J Public Health*. 2002;12(3):228-34.
- 2 van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, et al. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ*. 2003;327(7410):310-5.

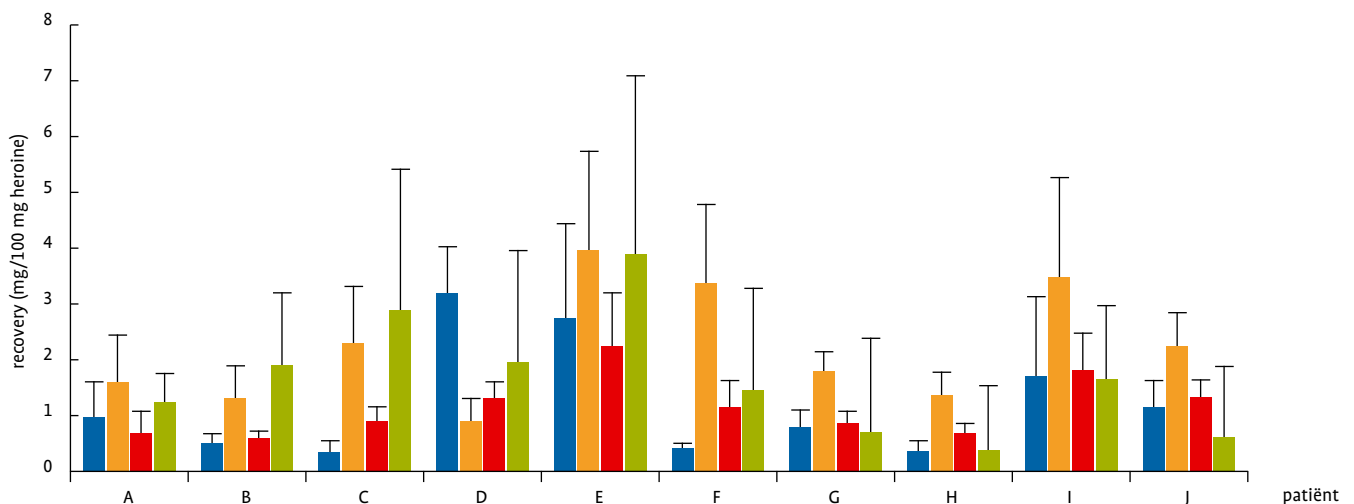
Figuur 4

Gemiddelde plasmaconcentratie-tijdcurves van diacetylmorfine (A), 6-acetylmorfine (B), morfine (C), morfine-3-glucuronide (D) en morfine-6-glucuronide (D, stippellijn) na het roken van 50 mg heroïne tabletten na verdampen door 'chinezinnen' (●) of door het verwarmingselement (○). De foutbalken geven het 95 %-betrouwbaarheidsinterval weer.



Figuur 5

Resultaten van de kwantitatieve analyse van rietjes, gebruikt voor het inhaleren van damp van diacetylmorfine + coffeïne. Voor elke patiënt (A-J) zijn de recoveries van diacetylmorfine (■), 6-acetylmorfine (■) en coffeïne (■) gegeven en de omvang van het onbekende deel van het residu in het rietje (■). Alle waarden zijn gecorrigeerd voor de dosis (100 mg heroïne = 100 mg diacetylmorfine + 33 mg coffeïne). Foutbalken geven standaarddeviaties aan.



- 3 Dijkgraaf MGW, van der Zanden BP, de Borgie CAJM, et al. Cost utility analysis of co-prescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials. *BMJ*. 2005;330(7503):1297.
- 4 Klous MG. Development of diacetylmorphine preparations for prescription to opioid dependent patients [dissertatie]. Utrecht: Universiteit Utrecht; 2004.
- 5 Klous MG, van den Brink W, van Ree JM, et al. Development of pharmaceutical heroin preparations for medical co-prescription to opioid dependent patients. *Drug Alcohol Depend*. 2005;80(3):283-95.
- 6 Rook EJ, van Ree JM, van den Brink W, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of high doses of pharmaceutically prepared heroin, by intravenous or by inhalation route, in opioid dependent patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98:86-96.
- 7 Diamorphine Injection. In: British Pharmacopoeia Commission. *British Pharmacopoeia*. Londen: The Stationery Office; 2005. p. 2403-4.
- 8 Klous MG, Nuijen B, van den Brink W, et al. Pharmaceutical development of an intravenous dosage form of diacetylmorphine hydrochloride. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2004;58(6):287-95.
- 9 Committee for Proprietary Medicinal Products; Quality Working Party. Decision tree for the selection of sterilisation methods. CPMP/QWP/054/98. Londen: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 1999.
- 10 Klous MG, Bronner GM, Nuijen B, et al. Pharmaceutical heroin for inhalation: Thermal analysis and recovery experiments after volatilisation. *J Pharm Biomed Anal*. 2005;39:944-50.
- 11 Bronner GM. Vergelijkbaarheid van rook-/chinesbare farmaceutische toedieningsvorm van heroïne [eindrapport registratieonderzoek]. Amsterdam; 1997.
- 12 Klous MG, Lee WC, van den Brink W, et al. Volatilisation of diacetylmorphine: in vitro simulation of 'chasing the dragon'. *Pharmazie*. 2006;61(5):438-45.
- 13 Klous MG, Nuijen B, van den Brink W, et al. Process characterisation, optimisation and validation of production of diacetylmorphine/caffeine sachets: a design of experiments approach. *Int J Pharm*. 2004;285(1-2):65-75.
- 14 Klous MG, Nuijen B, van den Brink W, et al. Development and manufacture of diacetylmorphine/caffeine sachets for inhalation via 'chasing the dragon' by heroin addicts. *Drug Dev Ind Pharm*. 2004;30(7):775-84.
- 15 Klous MG, Huitema ADR, Rook EJ, et al. Pharmacokinetic comparison of two methods of heroin smoking: 'chasing the dragon' versus the use of a heating device. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(3):263-9.
- 16 Klous MG, Rook EJ, Hillebrand MJX, et al. Deuteriodiacetylmorphine as a marker for use of illicit heroin by addicts in a heroin-assisted treatment program. *J Anal Toxicol*. 2005;29(6):564-9.
- 17 Klous MG, Lee WC, Hillebrand MJX, et al. Analysis of diacetylmorphine, caffeine and degradation products after volatilisation of pharmaceutical heroin for inhalation. *J Anal Toxicol*. 2006;30(1):6-13.

VERBETERINGEN

In het artikel "Rectale formulering omeprazol voor kinderen jonger dan een half jaar met pathologische gastro-oesofageale reflux" [PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(3):64-8] is ten onrechte melding gemaakt van de Wet maatschappelijke ondersteuning (WMO). Bedoeld is de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMWO).

In het artikel "Veiligheid op recept: een protocol voor veilig voor toediening gereedmaken en toedienen van parenteralia door verpleegkundigen" [PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(4):78-83] staat door een technische misgreep een onjuiste figuur 1. De juiste figuur 1 is hier weergegeven.

