



WROCLAW UNIVERSITY OF ENVIRONMENTAL AND LIFE SCIENCES

FACULTY OF VETERINARY MEDICINE
DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

Marta Tikhomirov, DVM

Intravenous lipid emulsions as a treatment in acute opioid poisoning - pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation in the rabbit model

Supervisor

Błażej Poźniak DVM PhD DSc, associate professor

Assistant supervisor

Agnieszka Antończyk DVM PhD, assistant professor

Wrocław, 2021

ABSTRACT

Looking at the alarming trends in the emergence of problems related to the excessive use of opioids and the specificity of treatment of overdosed patients, the development of safe, universal and versatile rescue protocol seems crucial. In this thesis it was decided to approach this problem in an unconventional way, trying to test the efficacy of agent that does not work as an opioid receptor antagonist. Published data shows that intravenous lipid emulsions (ILE) can be used successfully to treat intoxications caused by a variety of different lipophilic substances. Thus, it was hypothesized that ILE can be useful also during acute opioid overdose. To evaluate this idea, a comprehensive and holistic project was designed in order to address both, the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between intravenous lipid emulsions and the opioids under investigation.

In the course of the project, three opioids: buprenorphine, fentanyl and butorphanol, were tested in various *in vitro* models to determine their lipophilicity under relevant, biological conditions. The impact of ILE was found to differ between drugs and between the tested conditions.

Based on their high lipophilicity and *in vitro* interaction with ILE, buprenorphine and fentanyl were selected for the *in vivo* pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation in the rabbit model of opioid overdose. This stage of the study focused on the potential benefits of intravenous lipid emulsion on drug disposition and the clinical outcome. The pharmacokinetics of both opioids changed dramatically after the administration of lipid therapy, decreasing the volume of distribution of the drugs and shortening their elimination half-life. Despite this fact, the beneficial impact of the therapy on the pharmacodynamics was significant only in the case of buprenorphine. The administration of ILE was able to decrease the level of end-tidal carbon dioxide in the animals. Additionally, a potential interaction between naloxone (the standard antidote for the opioid poisoning) and the innovative emulsion therapy was tested. The simultaneous resuscitation with both drugs did not produced any changes in the naloxone efficacy, thus no interaction for the concomitant therapy was identified.

In conclusion, the work bridged the *in vitro* and *in vivo* approaches to the emulsion efficacy testing and provided relevant results with the potential for application. These results can contribute to the better understanding of lipid therapy effectiveness and may help to optimize the treatment protocols in cases of acute opioid overdose.

Keywords: opioid overdose, intravenous lipid emulsion, lipid rescue therapy, pharmacokinetics, pharmacodynamics

STRESZCZENIE

Niepokojący trend związany z nadużywaniem opioidów intensywnie narasta przez ostatnie dekady. Dlatego kluczowe wydaje się opracowanie bezpiecznego, uniwersalnego i wszechstronnego protokołu ratunkowego dla pacjentów cierpiących w wyniku przedawkowania tych środków. W przedstawionej pracy zaproponowano i przetestowano rozwiązanie odbiegające od standardowej logiki protokołów terapeutycznych, które opierają się na stosowaniu antagonistów receptorów opioidowych. Opublikowane dotychczas prace pokazują, że dożylnie emulsje lipidowe mogą być z powodzeniem stosowane w leczeniu zatruc wywołanych różnymi substancjami lipofilowymi. W związku z tym postawiono hipotezę, że dożylnie emulsje lipidowe mogą być przydatne również w przypadku ostrego przedawkowania opioidów. Aby zweryfikować tę hipotezę przeprowadzono kompleksowe badania mające na celu ocenę interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych zachodzących pomiędzy emulsją lipidową a wybranymi opioidami.

W ramach projektu zbadano trzy opioidy – buprenorfinę, fentanyl oraz butorfanol pod kątem ich lipofilowości i wynikającej z niej dystrybucji w różnych układach symulujących układy biologiczne. Wykazano różny stopień lipofilowości badanych leków. Parametr ten był zależny od rodzaju substancji i zastosowanego układu badawczego.

Na podstawie wysokiej lipofilowości i wyraźnej interakcji z emulsją lipidową w warunkach *in vitro*, do badania farmakokinetycznego i farmakodynamicznego na królikach zakwalifikowano buprenorfinę i fentanyl. Potencjalne korzyści wynikające ze stosowania dożylnych emulsji zostały zbadane po podaniu opioidów w dawce kilkukrotnie wyższej niż zlecana. Terapia lipidowa znacznie zmieniła farmakokinetykę obu leków, zmniejszając ich objętość dystrybucji i skracając okres półtrwania w fazie eliminacji. Mimo to, korzystny wpływ podania emulsji na parametry farmakodynamiczne był istotny jedynie w przypadku buprenorfiny. W przypadku zwierząt otrzymujących emulsję wykazano znaczne obniżenie końcowo-wydechowego stężenia CO₂, które uprzednio uległo podwyższeniu na skutek bezdechu wywołanego tym opioidem. Dodatkowo, przetestowano potencjalną interakcję pomiędzy naloksonem (standardowy lek stosowany w zatruciu opioidami) a dożylną emulsją lipidową. Resuscytacja z zastosowaniem obydwu leków nie spowodowała żadnych zmian w skuteczności naloksonu.

Podsumowując, przedstawione badania połączyły podejścia *in vitro* i *in vivo* w ocenie skuteczności emulsji i dostarczyły ważnych, aplikacyjnych wyników. Wyniki te mogą przyczynić

się do lepszego zrozumienia skuteczności terapii lipidowej i mogą pomóc w optymalizacji sposobów leczenia w przypadkach ostrego przedawkowania opioidów.

Słowa kluczowe: przedawkowanie opioidów, dożylna emulsja lipidowa, farmakokinetyka, farmakodynamika