



FAKULTNÍ
NEMOCNICE
U SV. ANNY
V BRNĚ




Vědecko-výzkumná témata klinické farmacie v oboru AIM

Adriana Papiež

ARK a NL, FN u sv. Anny v Brně

LF, Masarykovy univerzity v Brně

Motivace pro výzkumný záměr

- Velká část pacientů na JIP není schopna přijímat potravu per os
 limitované podání léčiv per os
- Nasogastrická sonda (NGS) – nástroj pro podání léčiv kriticky nemocným
- Množství nezodpovězených otázek
 - Pravděpodobnost podání neúplné dávky léčiva
 - Míra ztrát léčiv při podání přes NGS není známá
 - Vliv lékové formy a metody podání na ztráty léčiv
 - Změna farmakokinetiky léčiva po rozdrcení lékových forem s modifikovaným uvolňováním
 - Kompatibilita s enterální výživou

Cíle výzkumu

- ***In vitro* studie**
 - ✓ stanovit ztráty léčiva při podání šesti různých lékových forem různými metodami
 - ✓ zjistit kompatibilitu běžně používaných léčiv na ARK drcených spolu v hmoždíři před podáním do NGS
- ***In vivo* studie**
 - Analýza změn farmakokinetických vlastností dvou retardovaných perorálních přípravků theofylinu po porušení lékové formy způsobem, jaký je běžný před podáním do NGS
 - Analýza kompatibility rozdrceného léku Trombex (klopidogrel) s enterální výživou na zdravých dobrovolnících

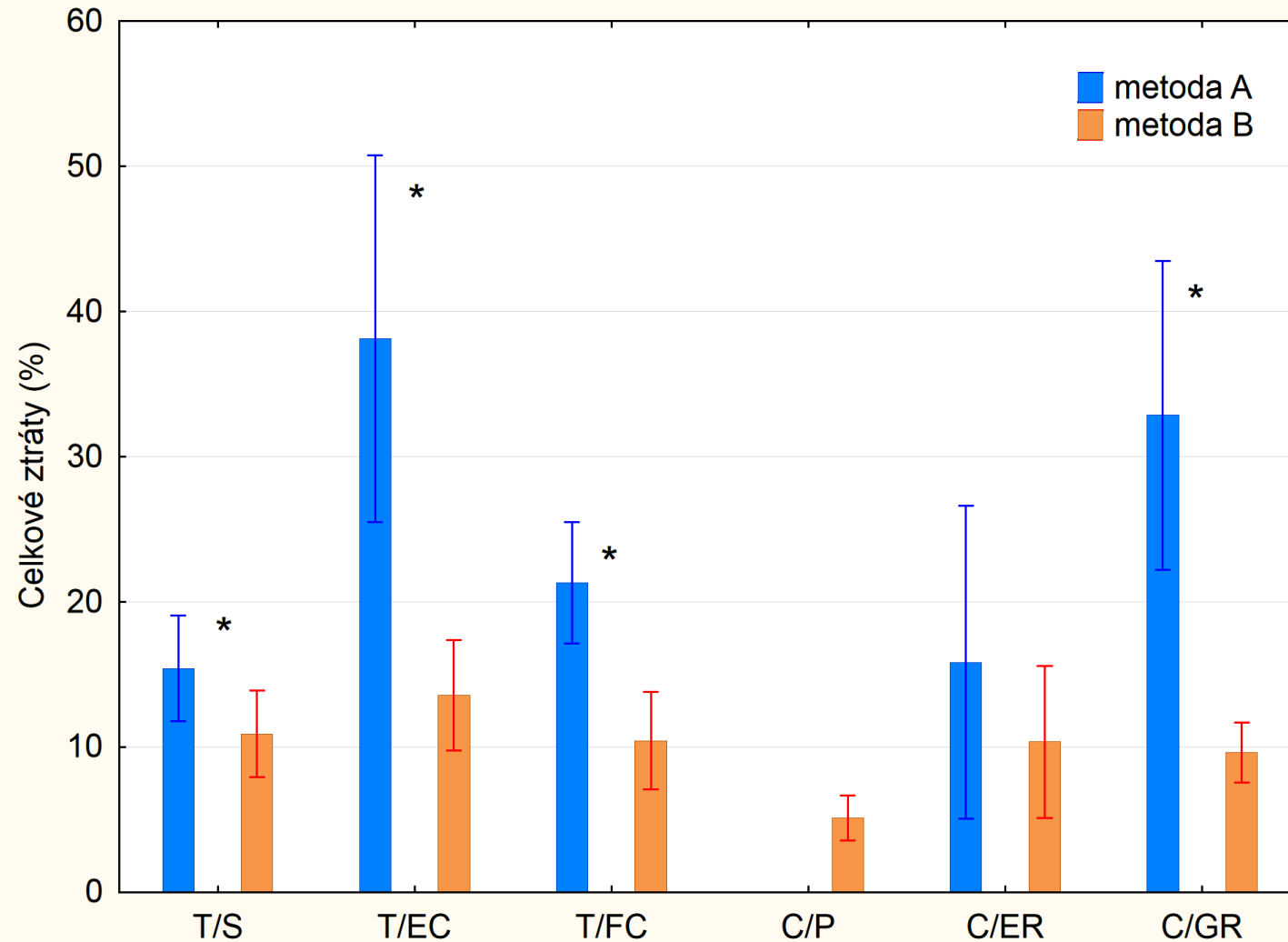
Metodika Etapy 1 *in vitro* studie - Ztráty

- *In vitro* model, 14F NGS
- 6 testovaných lékových forem
 - T/S – neobalená tableta (sotalol, Sotahexal®)
 - T/FC – filmem potahovaná tableta (klopidogrel, Trombex®)
 - T/EC – enterosolventní tableta (pantoprazol, Controloc®)
 - C/P – tobolka s práškem (laktobacily, Lacidofil®)
 - C/ER – tobolka s peletami s prodlouženým uvolňováním (theofylin, Euphyllin CR N®)
 - C/GR – tobolka s gastrorezistentními peletami (omeprazol, Helicid®)
- 2 metody podání u tablet a tobolek s práškem
- 5 metod podání pro tobolky s peletami
- Ztráty měřené pomocí analytických vah

Metodika Etapy 1 *in vitro* studie - Ztráty

- **Metody podávání léčiv přes NGS**
 - Metoda A - (drcení - kádinka - stříkačka - voda - NGS)
 - Metoda B - (drcení - voda - stříkačka - NGS)
 - Metoda C - (pelety - kádinka - NGS - voda)
 - Metoda D - (pelety - NGS - voda)
 - Metoda E - (pelety - stříkačka - voda - NGS)
- Ztráty vypočtené z rozdílu hmotnosti lékové formy před drcením a hmotnosti zbytku po odpaření

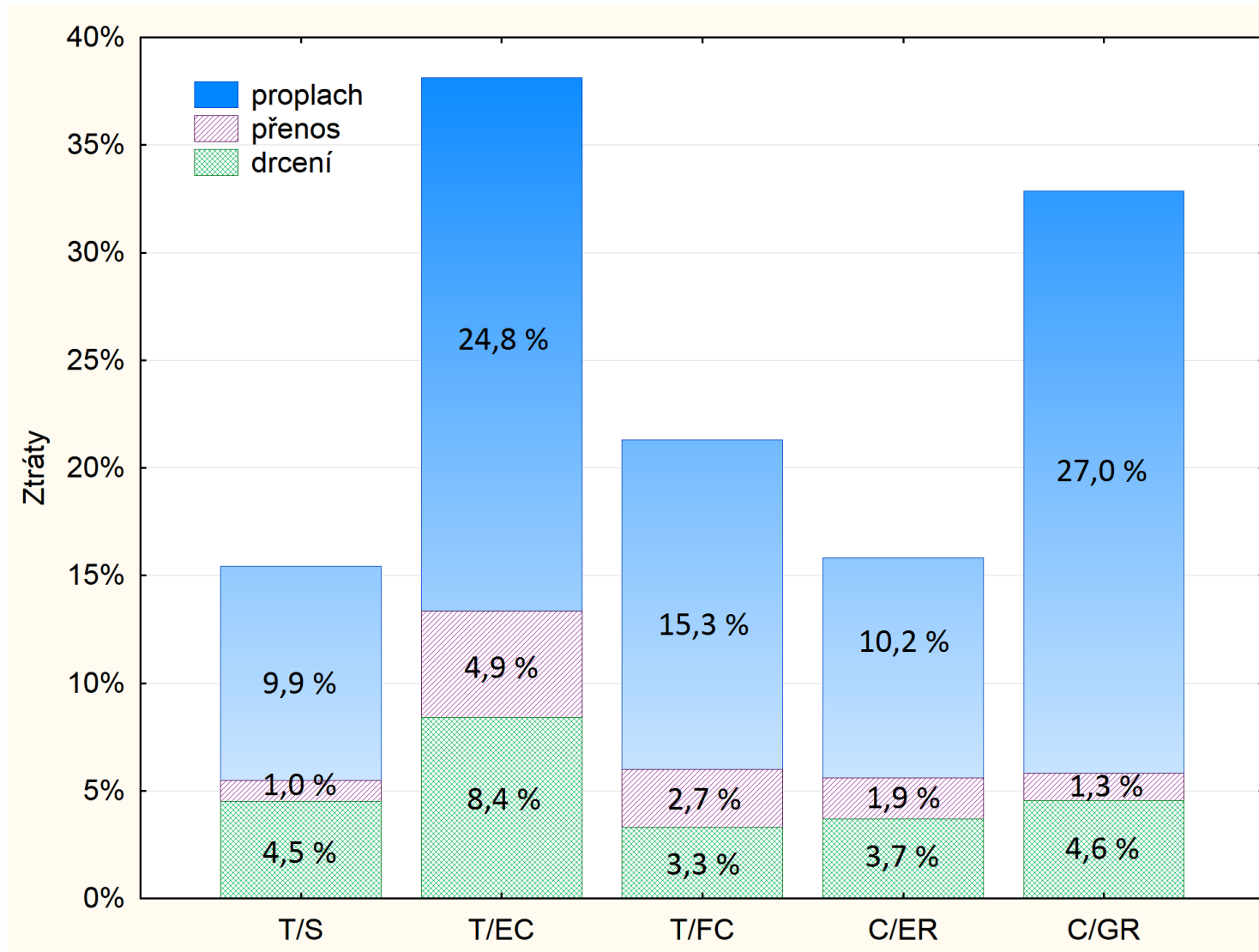
Výsledky *in vitro* studie – Etapa 1



Celkové ztráty léčiv (průměr a 95% interval spolehlivosti) u jednotlivých lékových forem podaných metodou A (drcení-kádinka-stříkačka-voda-NGS) a metodou B (drcení-voda-stříkačka-NGS).

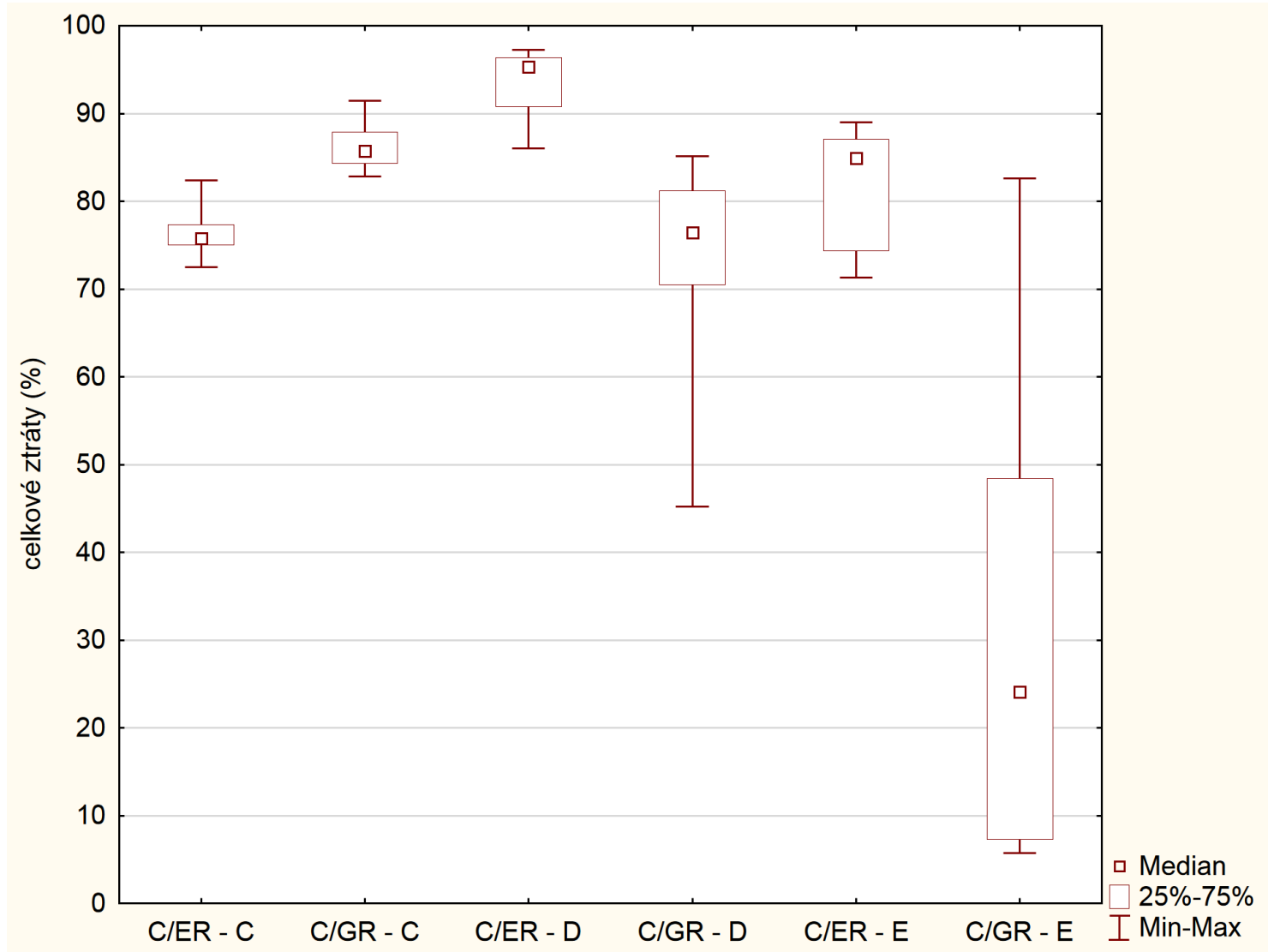
* - $p < 0.001$ - statistická významnost mezi metodou A a B (nepárový Studentův t-test)

Výsledky *in vitro* studie – Etapa 1



Průměrné ztráty léčiv spojené s jednotlivými kroky (drčení, přenos, proplach) v průběhu podávání léčiv přes NGS metodou A (drčení-kádinka-stříkačka-voda-NGS).

Výsledky *in vitro* studie – Etapa 1

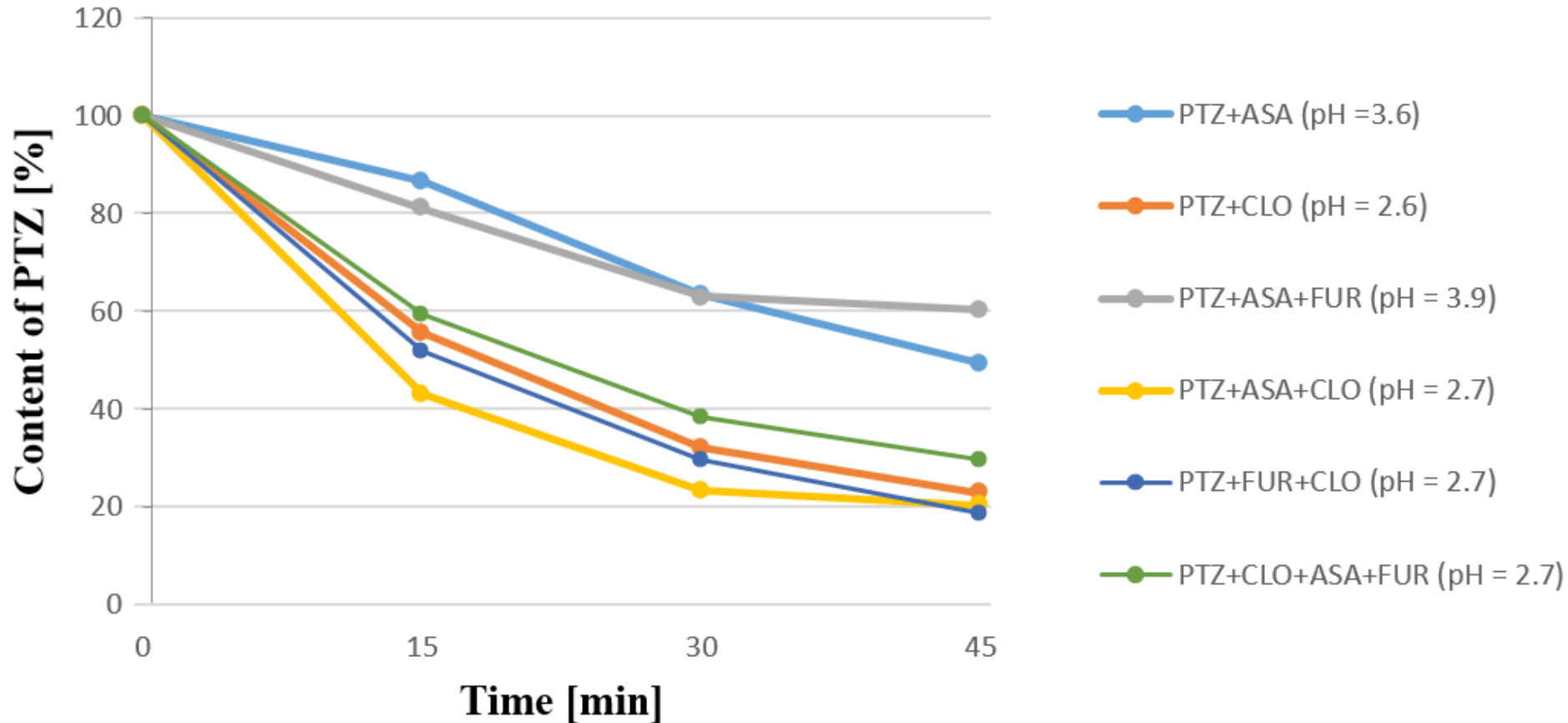


Celkové procentuální ztráty léčiv při podávání tobolek s peletami Euphyllin CR N 300[®] (C/ER) a Helicid[®] (C/GR) metodami C, D a E.

Metodika *in vitro* studie - Kompatibility

- cíl: zjistit, zda při současném drcení léčiv v hmoždíři a následném smíchání s vodou před podáním do NGS dochází ve směsi léčiv k nežádoucím interakcím
- 5 testovaných léčiv
 - ASA, klopidogrel (CLO), atorvastatin (ATO), furosemid (FUR), pantoprazol (PTZ)
 - dvoj-, troj-, čtyř-, pěti-kombinace
- analýza pomocí HPLC
- analýza vzorků po smíchání s vodou v čase 0, po 15 min, 30 min a 45 minutách

Výsledky *in vitro* studie - Kompatibility



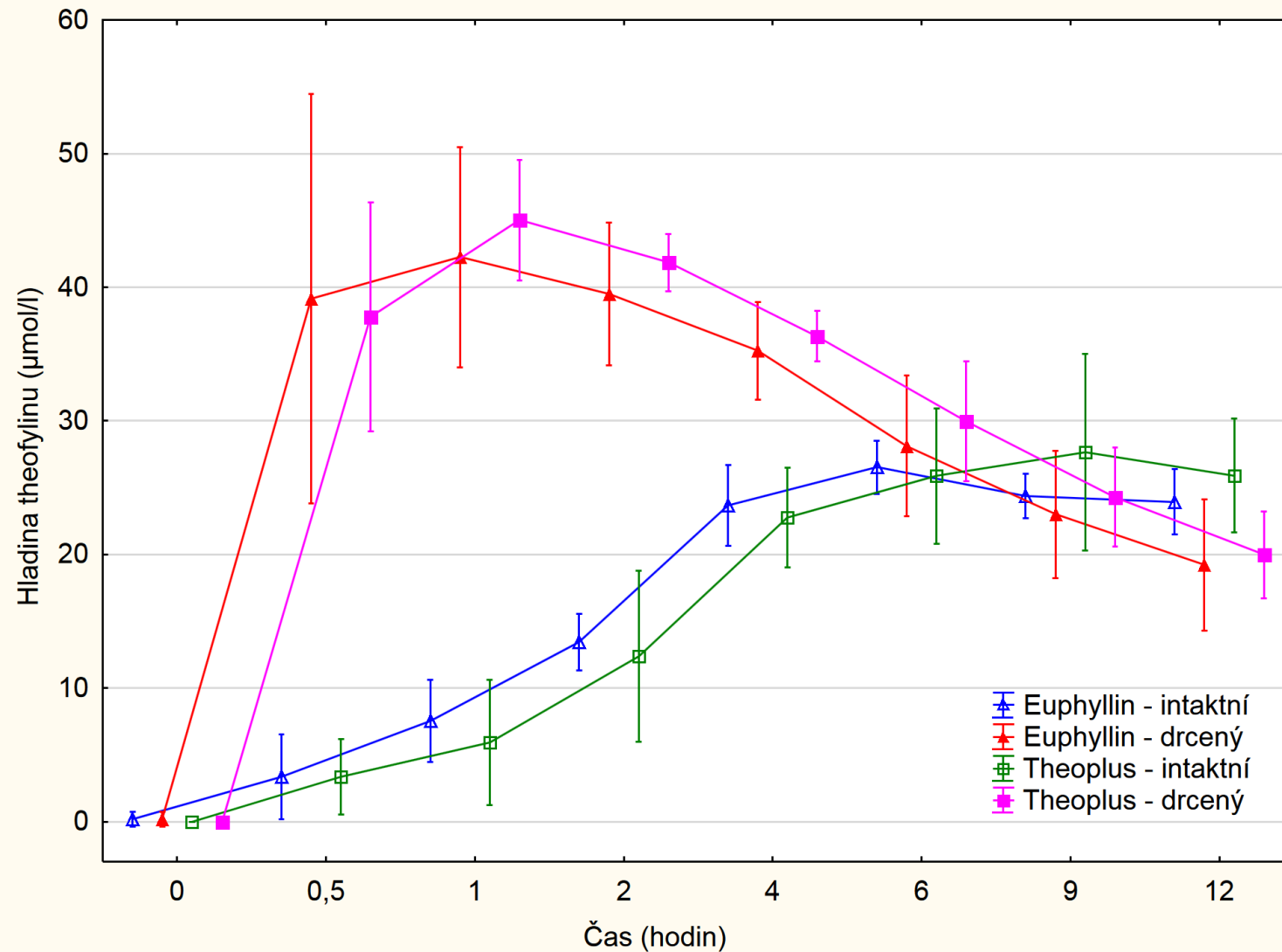
- Problém pouze u pantoprazolu v kombinacích, které vedly k pH < 4
- U zbylých léčiv nebyla pomocí HPLC pozorována degradace ani jiné další interakce, které by ovlivnily účinek.

Časový průběh koncentrací pantoprazolu ve směsi s uvedenými léčivy.

Metodika *in vivo* studie - Theofylin

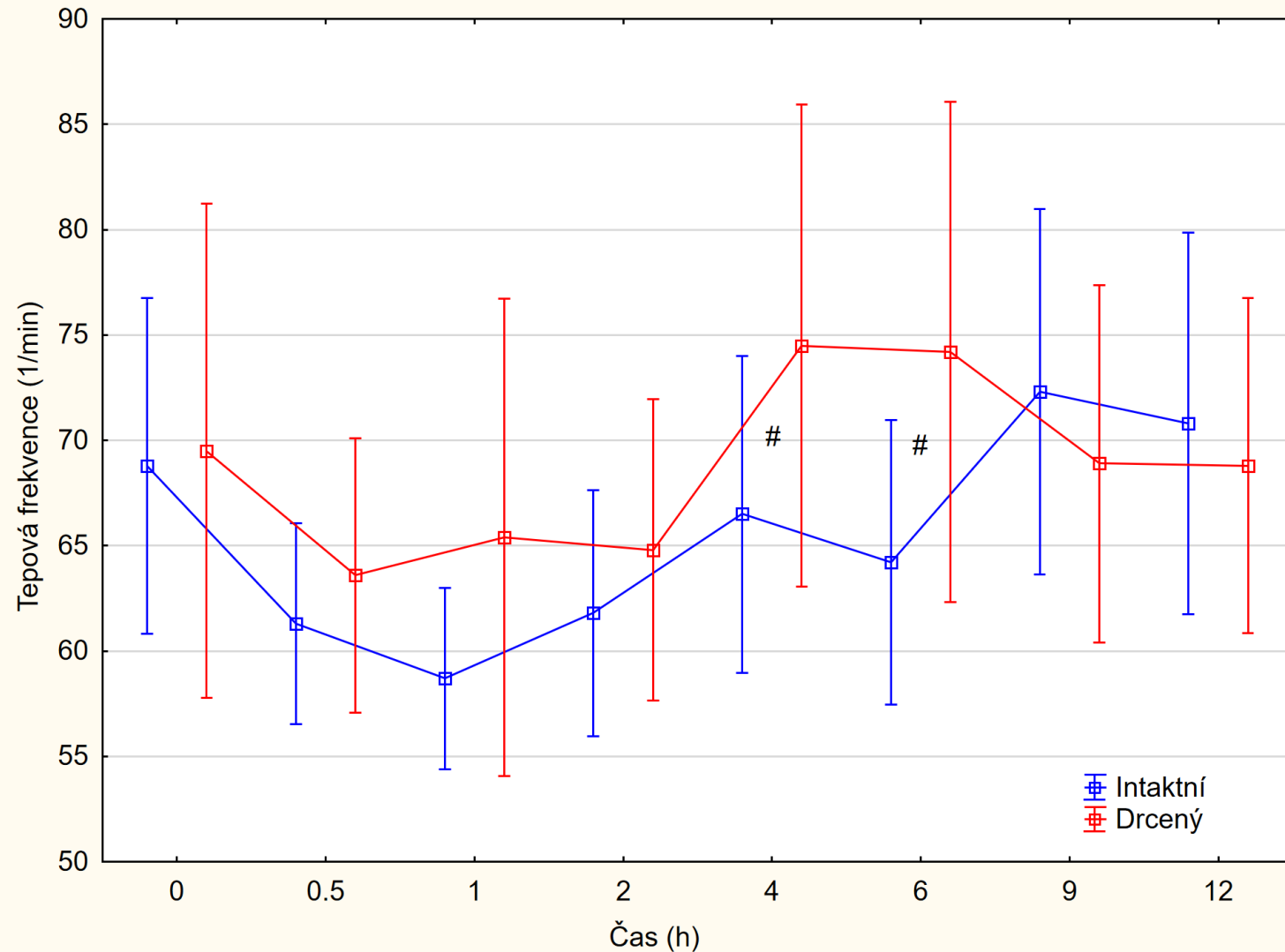
- Monocentrická, otevřená, randomizovaná, kontrolovaná studie s dvěma paralelními skupinami
- Cíl: zjistit, jak se změní farmakokinetické vlastnosti dvou retardovaných perorálních přípravků theofylinu po porušení lékové formy způsobem, jaký je běžný před podáním do NGS.
- 10 zdravých dobrovolníků (5 v každé skupině, „cross over“ design)
- 2 retardované lékové formy s obsahem theofylinu
 - Euphyllin CRN 300[®] – tobolka s peletami s prodlouženým uvolňováním
 - Theoplus 300[®] – tableta s prodlouženým uvolňováním
- Z opakovaných odběrů žilní krve byla analyzována hladina theofylinu a vypočteny farmakokinetické parametry C_{\max} , T_{\max} a AUC_{12h}

Výsledky *in vivo* studie - Theofylin



Časový průběh plazmatických koncentrací theofylinu (průměr a 95% interval spolehlivosti) podaného ve formě intaktní a drcené lékové formy léčivých přípravků Theoplus[®] 300 a Euphyllin CR N[®] 300.

Výsledky in vivo studie



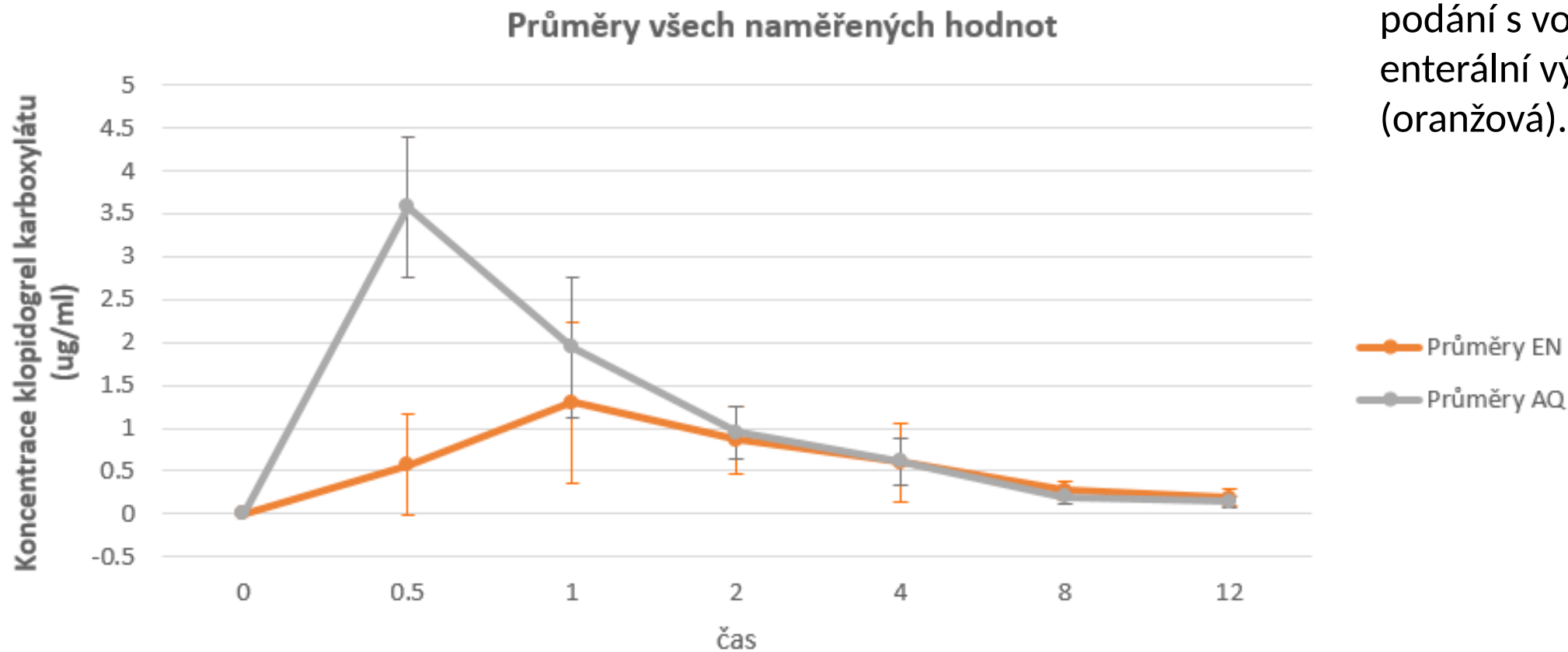
Časový průběh tepové frekvence dobrovolníků (průměr a 95% interval spolehlivosti) po užití intaktních (modrá barva) a drcených (červená barva) forem léčivých přípravků Theoplus® a Euphyllin CRN®.

znamená $p < 0.014$ mezi skupinami

Metodika *in vivo* studie - Klopidogrel

- Monocentrická, randomizovaná, kontrolovaná, otevřená, cross-over studie
- Cíl: zjistit, zda je rozdrčený klopidogrel kompatibilní s enterální výživou s vysokým obsahem proteinů (srovnání podání s a bez výživy)
- 10 zdravých dobrovolníků („cross over“ design)
- zkoumaný lék
 - Trombex[®] (75 mg klopidogrelu) v rozdrčené formě
- Hodnocení agregace a PK parametrů (C_{max} , T_{max} a AUC_{12h}) drčeného klopidogrelu podaného s výživou a bez výživy
- nyní probíhá vyhodnocování...

Předběžné výsledky *in vivo* studie - Klopidoogrel



Časový průběh koncentrací klopidoogrel-karboxylátu po podání s vodou (šedá) a enterální výživou (oranžová).

Závěr

- V průběhu podávání léčiv přes NGS dochází k významným ztrátám léčiv (vliv LF i metody podání)
- Ztráty léčiv naměřené pomocí analytických vah nemusí vždy plně odpovídat ztrátám samotných účinných látek měřených pomocí HPLC
- ASA, klopidogrel, atorvastatin a furosemid mohou být spolu drceny a podávány pomocí NGS. U pantoprazolu může docházet k degradaci léčiva ještě před podáním do žaludku.
- Rozdrcení lékových forem theofylinu s prodlouženým uvolňováním a podání přes NGS může vést k vysokým nežádoucím vrcholovým koncentracím léčiva v kombinaci se zkrácením trvání účinku

Děkuji za pozornost

papiez@med.muni.cz