

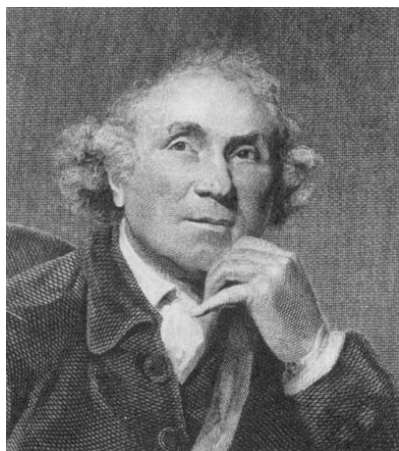
La biodisponibilité du
bromazépam, de
l'oméprazole et du
paracétamol
administrés par voie
orale et entérale est-
elle équivalente ?

m des pharmaciens
odilsky



Historique

1790



John Hunter

1^{ère} description de nutrition
intra-gastrique par sonde
avec administration orale
concomitante de
médicaments

2010



UNC
(Unité de Nutrition Clinique)

600 patients so
nutrition entéra

Situation au CHUV



Etude observationnelle

Sur une période de 10 semaines

Partie 1

Etude
des dossiers infirmiers et
des Kardex

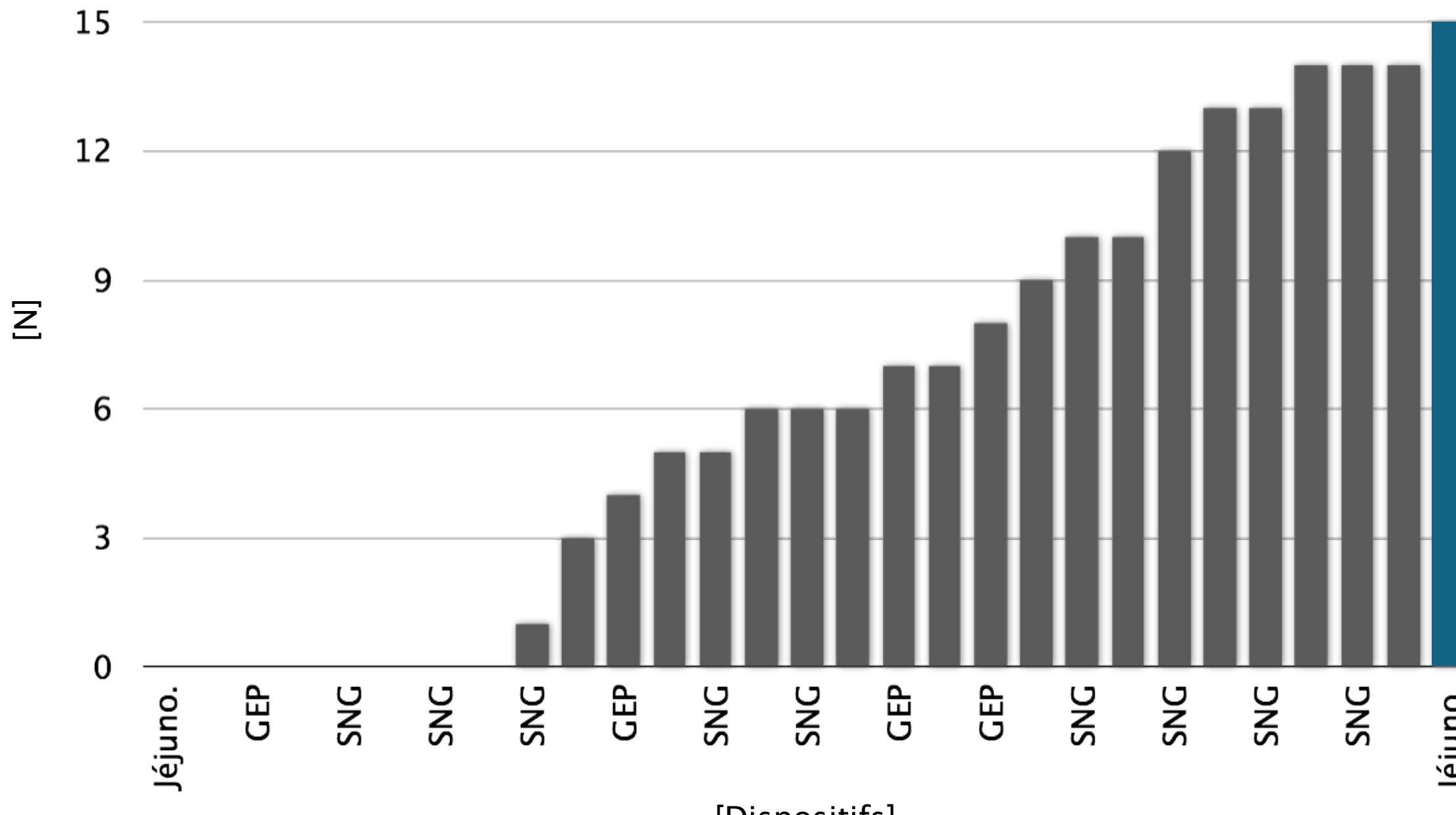
Partie 2

Observation directe de
cas témoins

dans les services d'ORL, médecine interne et chirurgie générale

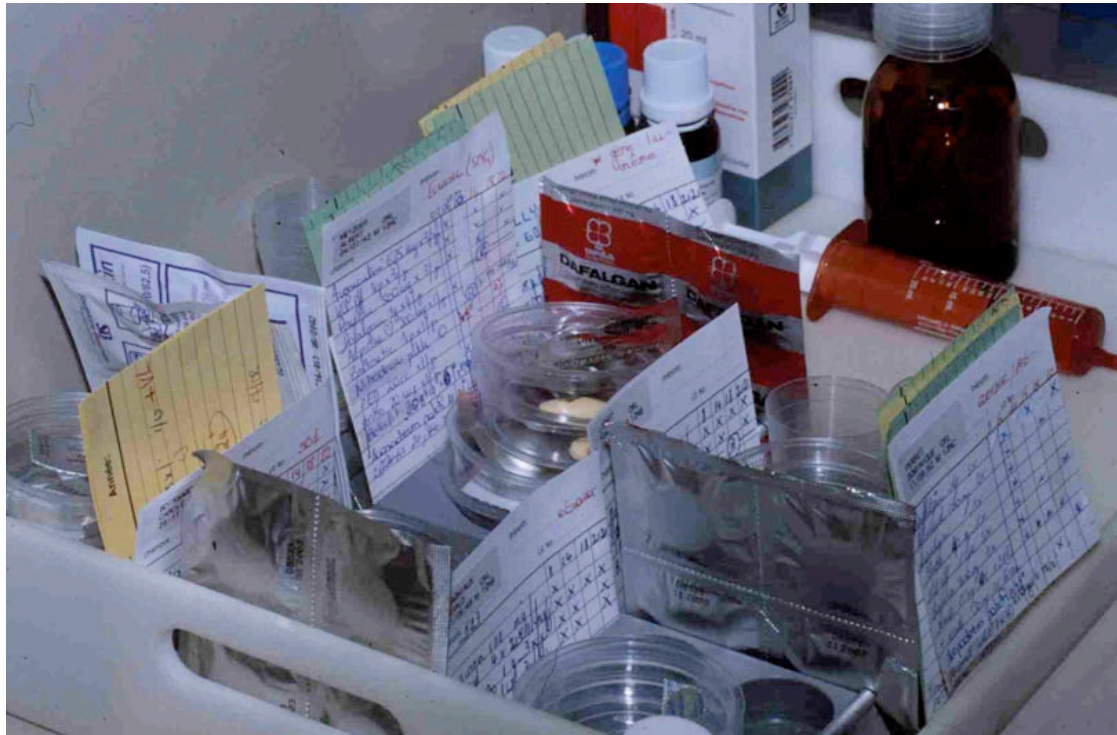
Resultats

Polymédication

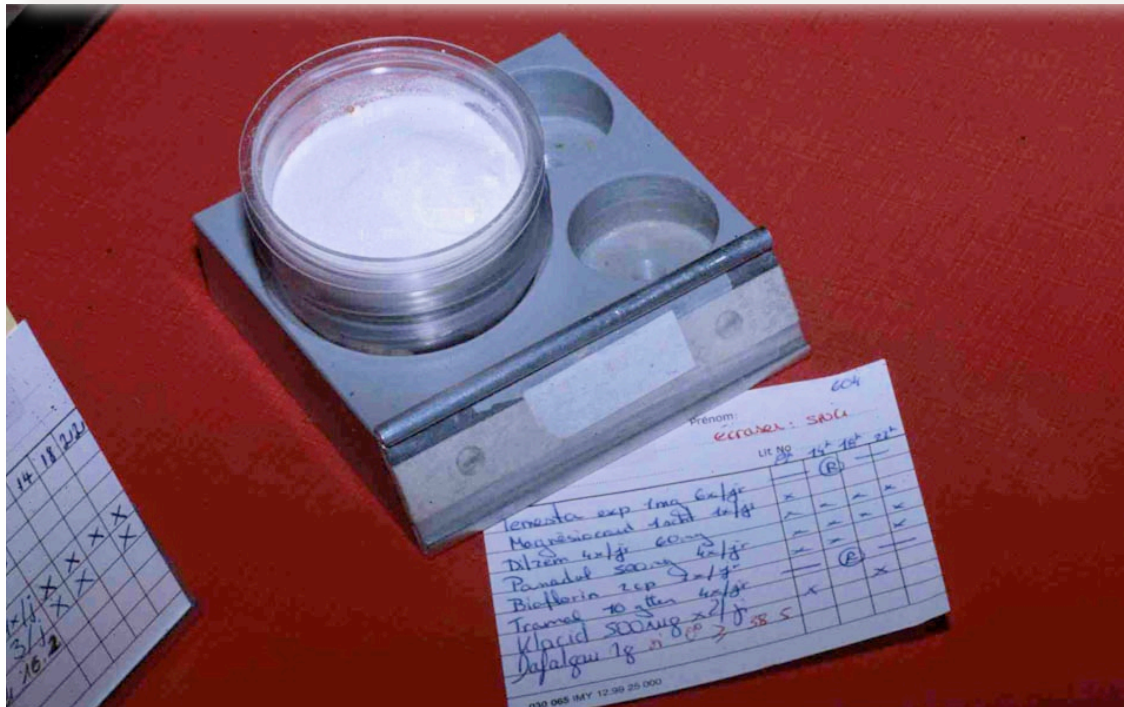
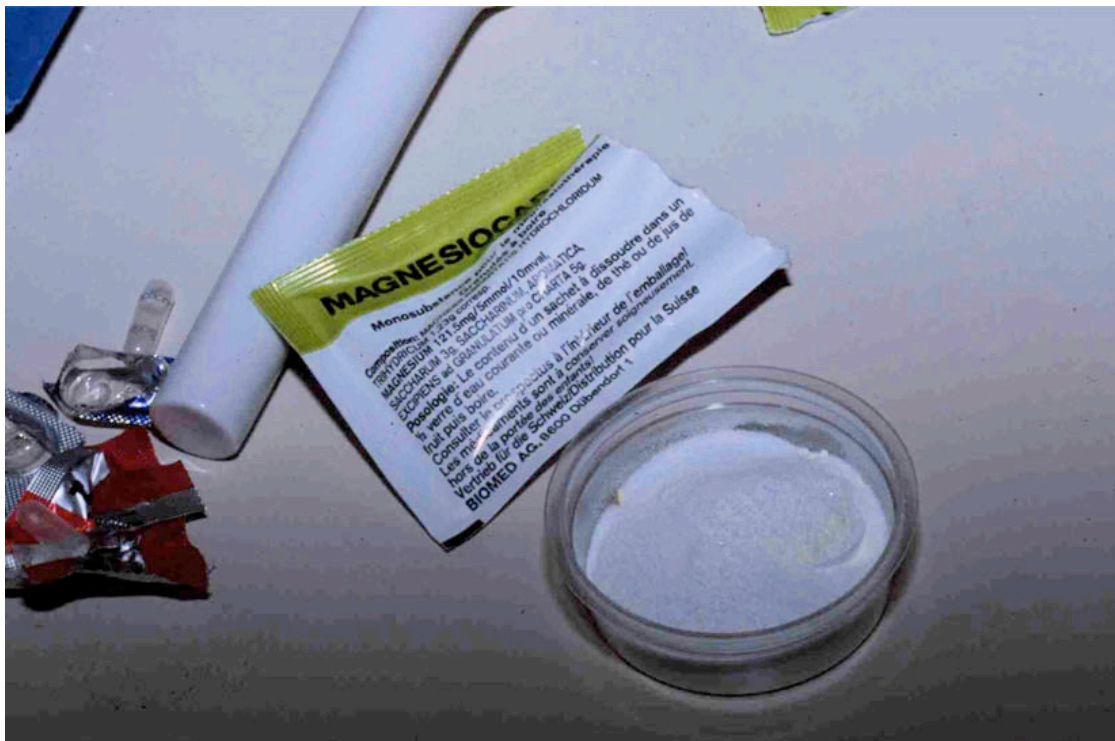




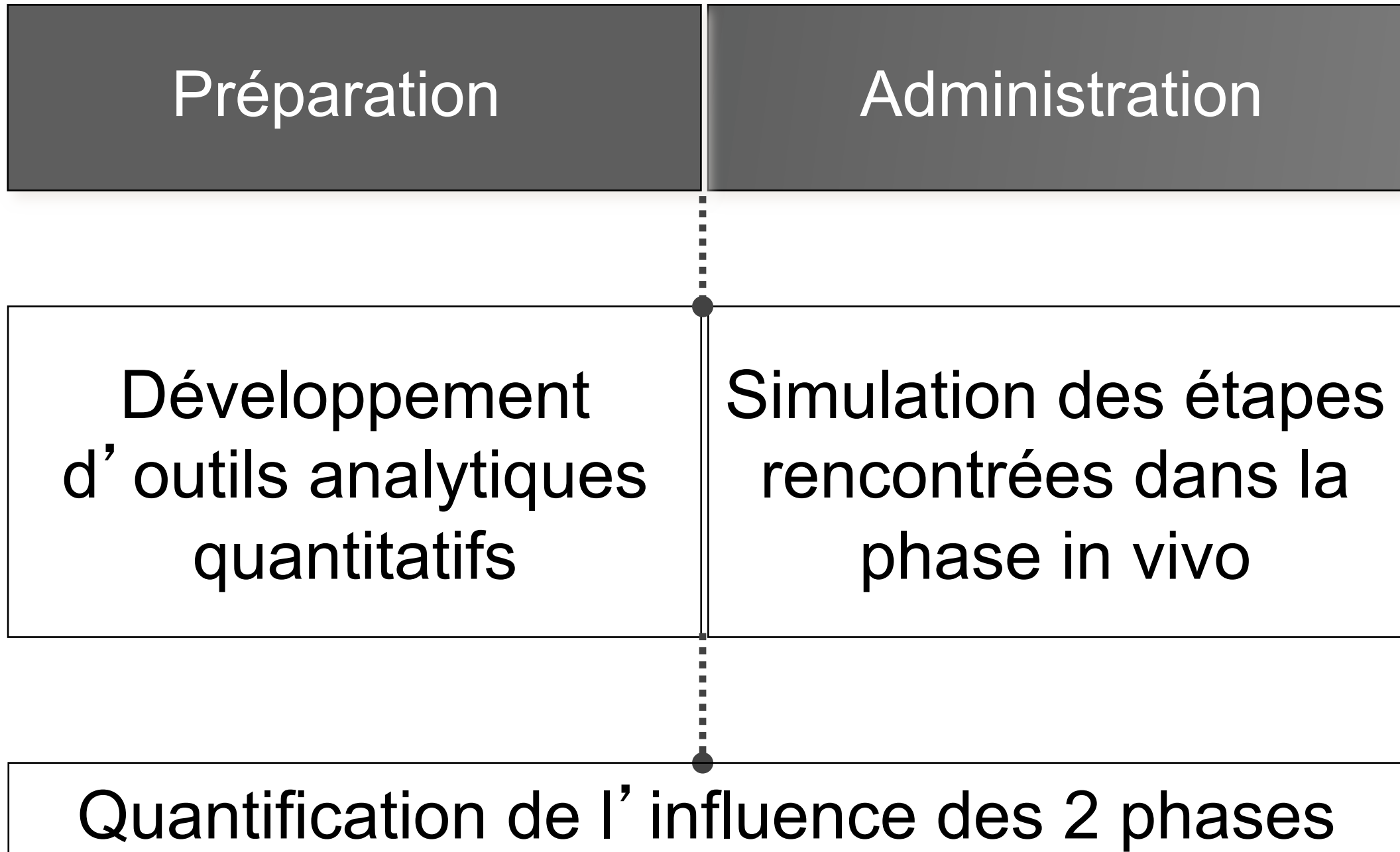
Resultats



resultats



Evaluation technique des phases



Medication Modelle



Reparation-Administration

1

Dissolution d'un comprimé dans une seringue de 20 ml et dispersion avec de l'H₂O

2

Aspiration de la suspension dans une seringue
Agitation et homogénéisation de la suspension de 50 ml

3

Rinçage de la SNG avec 10 ml d'H₂O

4

Instillation de la suspension dans la SNG

5

Rinçage de la SNG avec 10ml d'H₂O

4

Instillation de la suspension



- Maintien de la seringue en position horizontale durant toute l'instillation
- Agitation simultanée dans le même plan

Administration

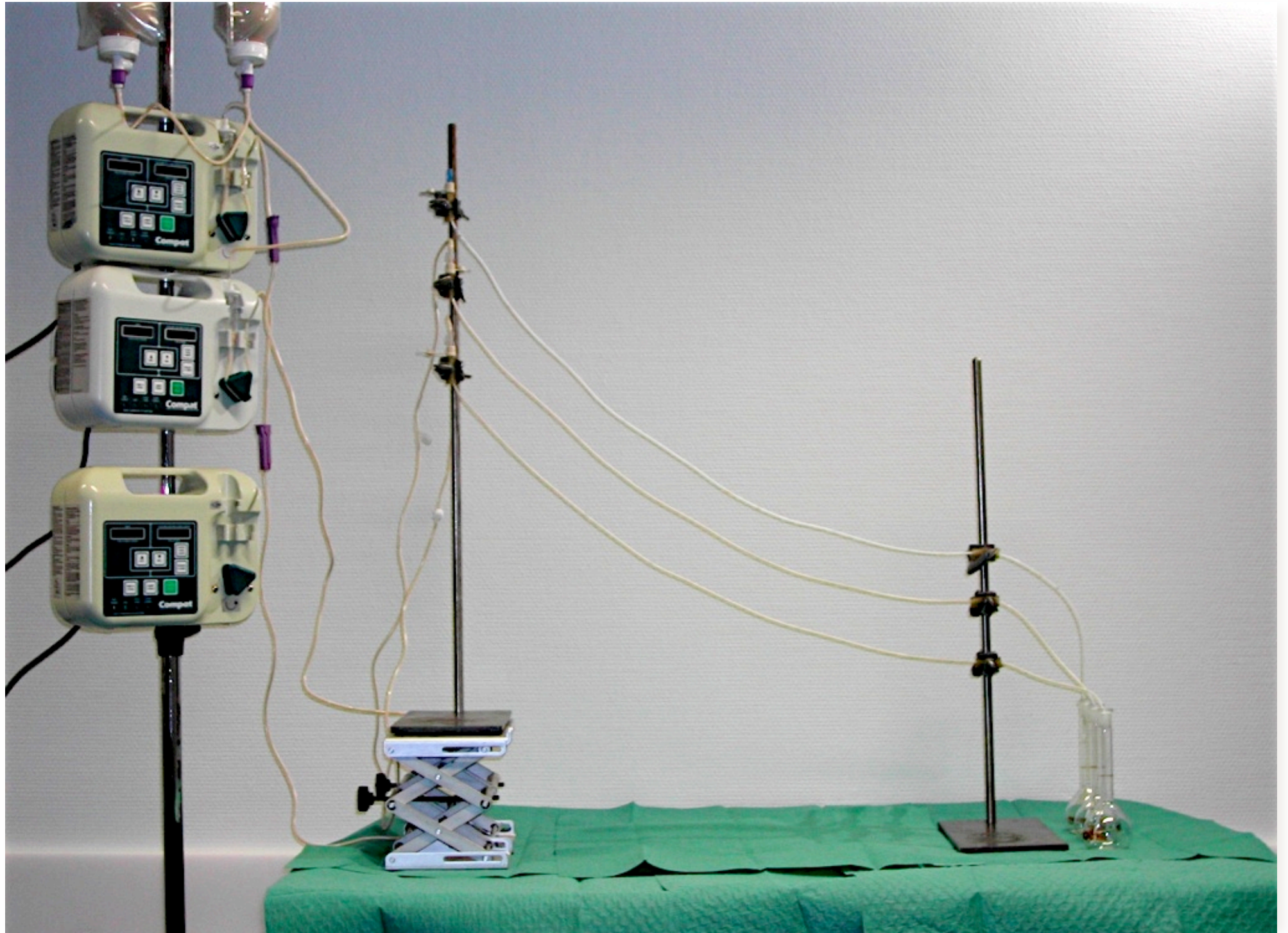
en appliquant un angle d'environ 45°



injection d'un bolus de "pellets"



Simulations

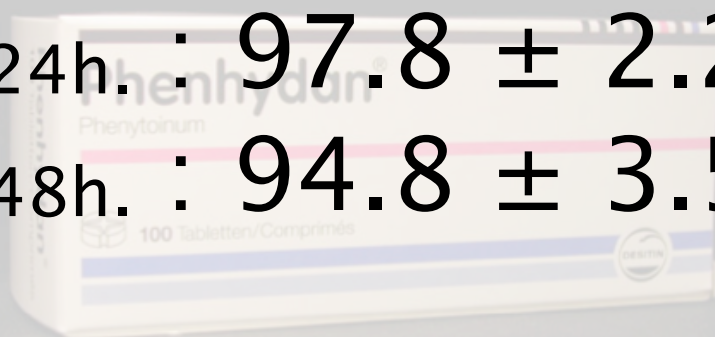


Scénarios (en triplicats)

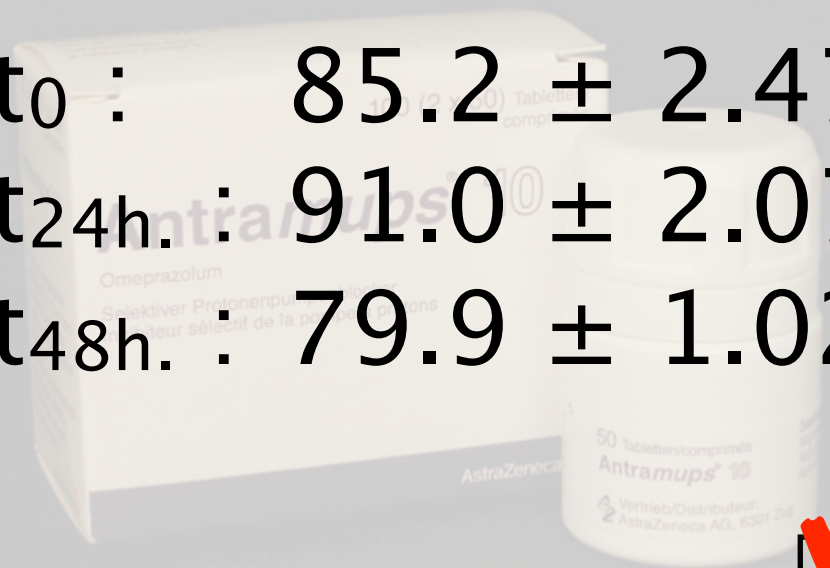
1. Avec une sonde naso-gastrique neuve
2. ... après 24 h. d'alimentation continue à (30 ml/h)
3. ... après 48 h. d'alimentation continue à (30 ml/h)

Resultats

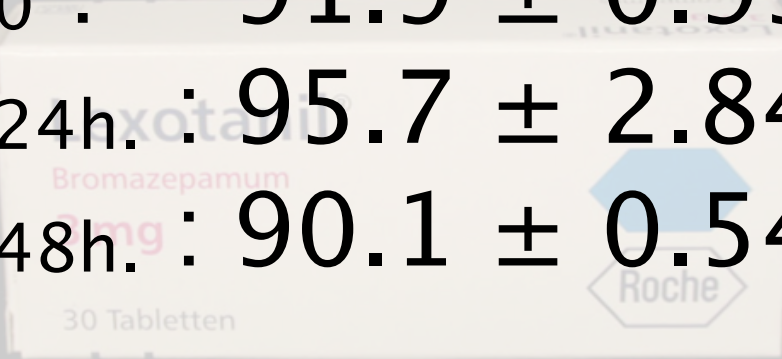
t_0 : 95.5 \pm 1.37
 $t_{24h.}$: 97.8 \pm 2.27
 $t_{48h.}$: 94.8 \pm 3.58



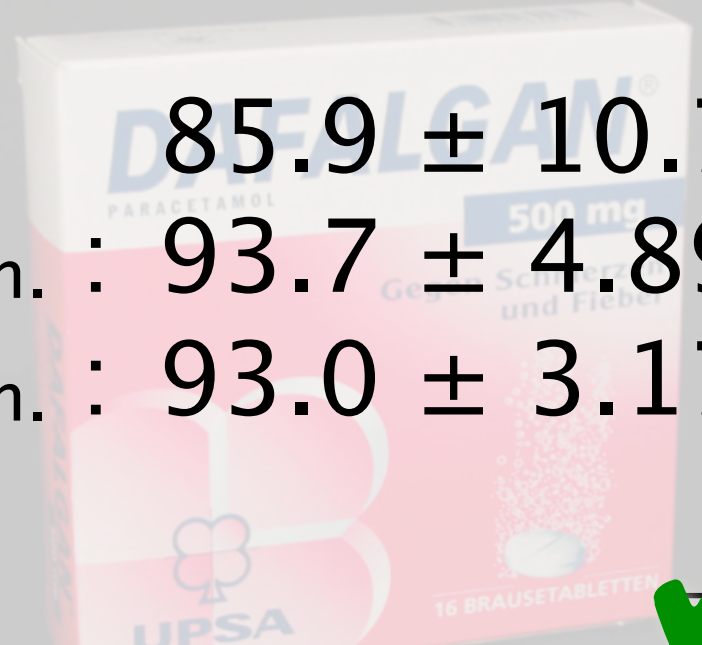
t_0 : 85.2 \pm 2.47
 $t_{24h.}$: 91.0 \pm 2.07
 $t_{48h.}$: 79.9 \pm 1.02



t_0 : 91.9 \pm 0.99
 $t_{24h.}$: 95.7 \pm 2.84
 $t_{48h.}$: 90.1 \pm 0.54



t_0 : 85.9 \pm 10.72
 $t_{24h.}$: 93.7 \pm 4.89
 $t_{48h.}$: 93.0 \pm 3.17



Resultats



Conclusions

Instillation des suspensions dans une SNG est délicate

Préparation et administration du Dafalgan[®] du Lexotanil[®] et du Phenydan[®] adéquates

Perte d'Antramups[®] possible lors de la phase d'administration



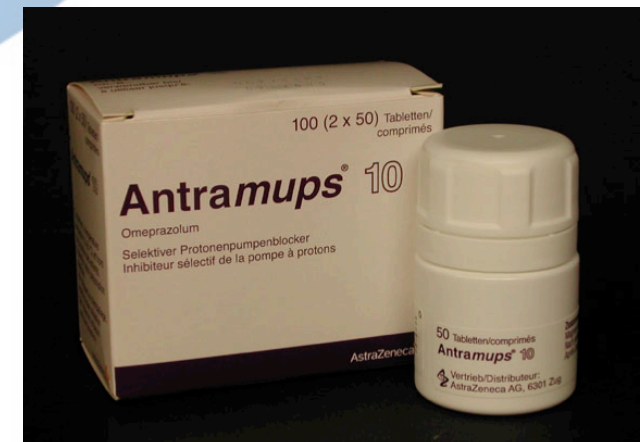
Etude in vivo

Evaluation des phases

Préparation

Administration

Déterminer l'influence du mode d'administration par sonde



Evaluation clinique des phases

Préparation

Administration

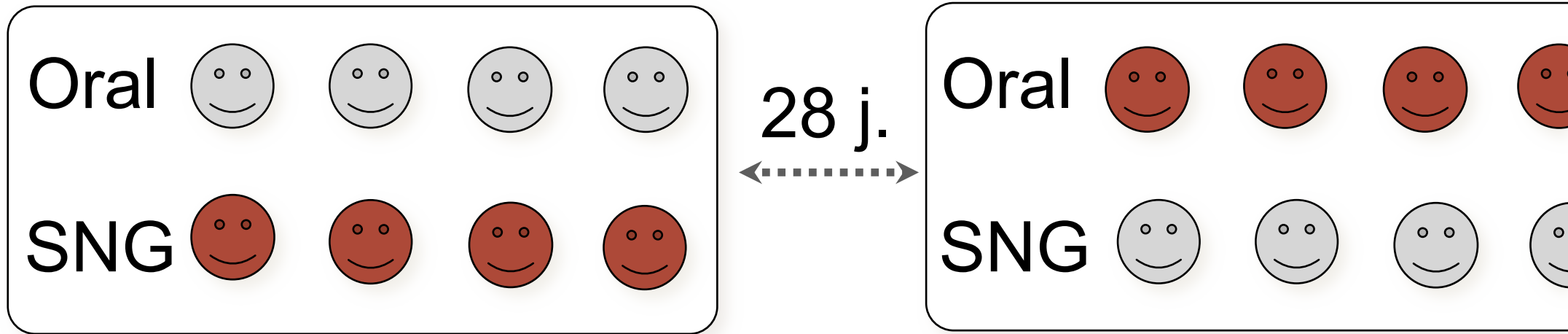
Déterminer et étudier

le profil cinétique du modèle médicamenteux
chez des volontaires sains

Développement
d'outils analytiques
quantitatifs

Réalisation d'un essai
clinique

Etude prospective, monocentrique, croisée et randomisée



Approuvée par la Commission d' Ethique de la recherche clinique (Sous-commission II) de la faculté de Biologie et de Médecine de l' Université de Lausanne

Notifiée auprès de  swissmedic

Etude clinique

Orale

Lundi

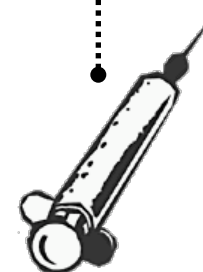
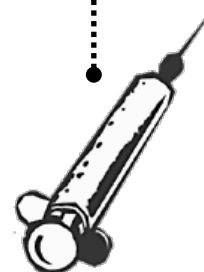
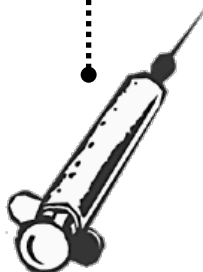


Mardi

Mercredi

Jeudi

Petit-déjeuner
Repas de midi
Repas du soir



SNG

Lundi

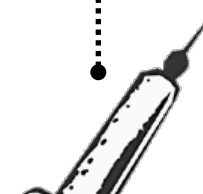
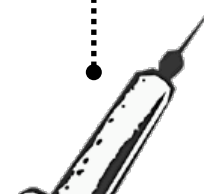
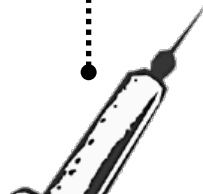


Mardi

Mercredi

Jeudi

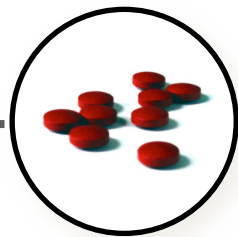
Hospitalisation
Pose de la SNG



Administration

Orale

Administrés successivement en moins de 5 min



3 mg de Lexotanil[®]
20 mg d' Atramups[®]
1 g de Dafalgan[®] effervescent

SNG

Administrés successivement en moins de 5 min



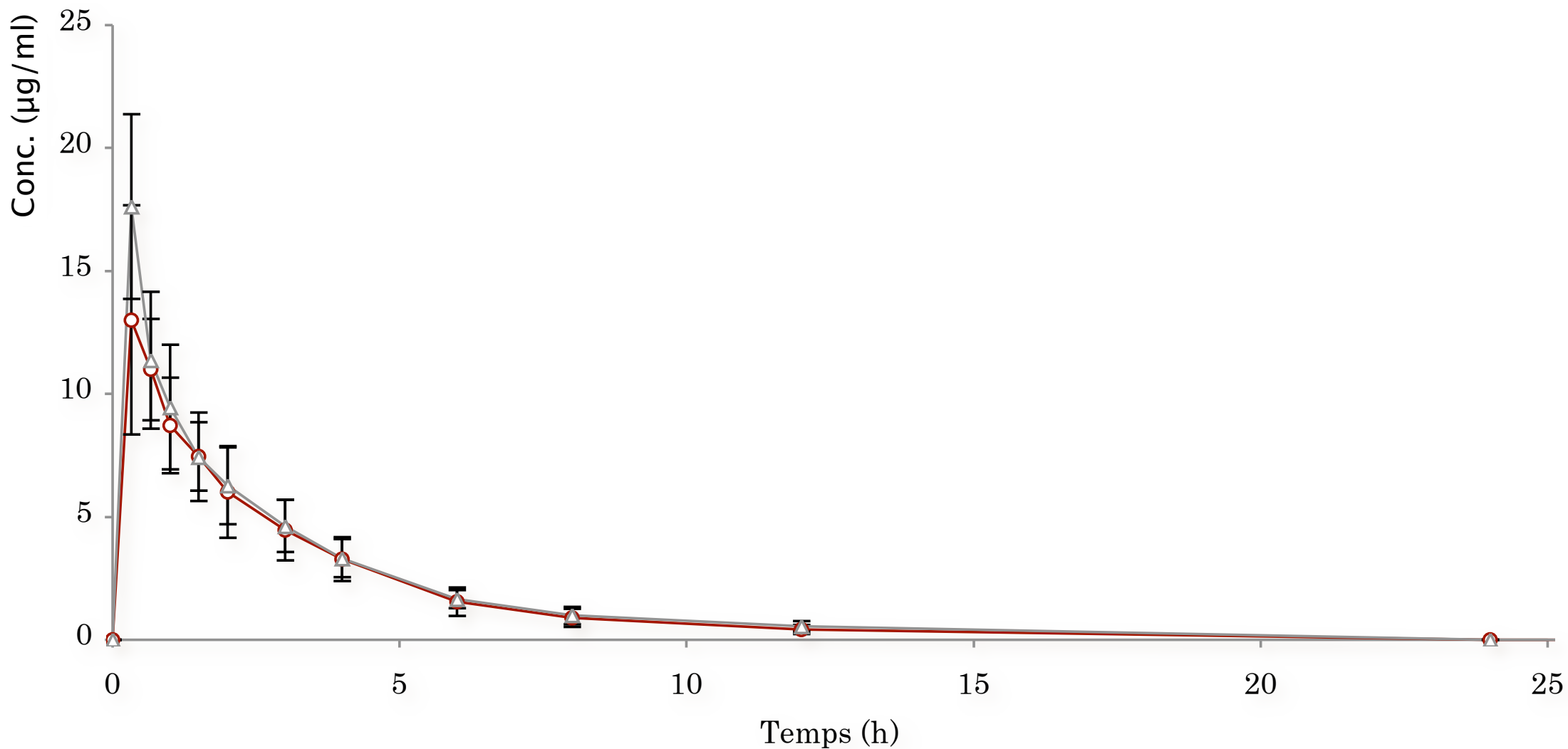
3 mg de Lexotanil[®]
20 mg d' Atramups[®]
1 g de Dafalgan[®] effervescent

**Selon les recommandations en vigueur au CHUV et le*

la composition fait de la composition de la composition

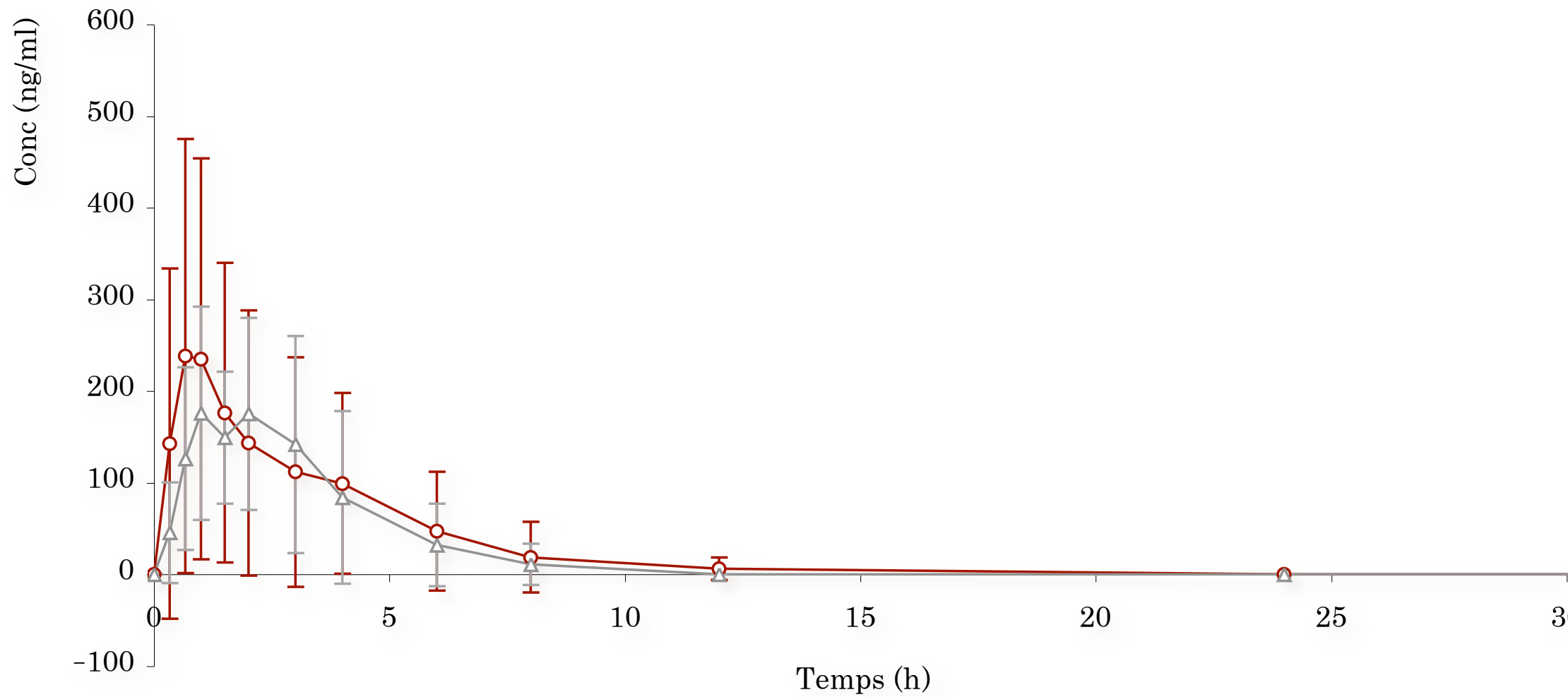
Resultats

afalgan[®] effervescent



Resultats

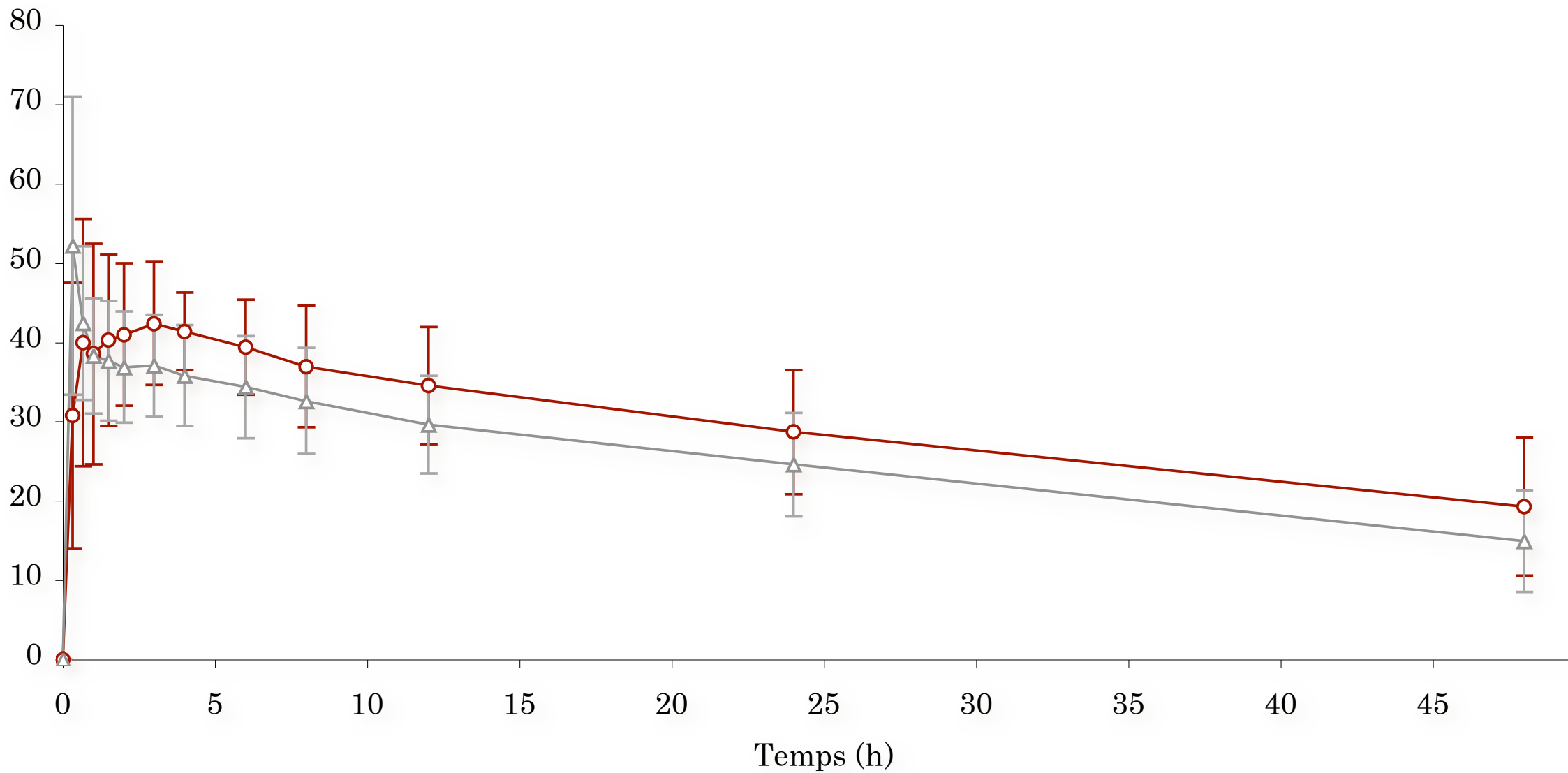
intramups[®]



— SM

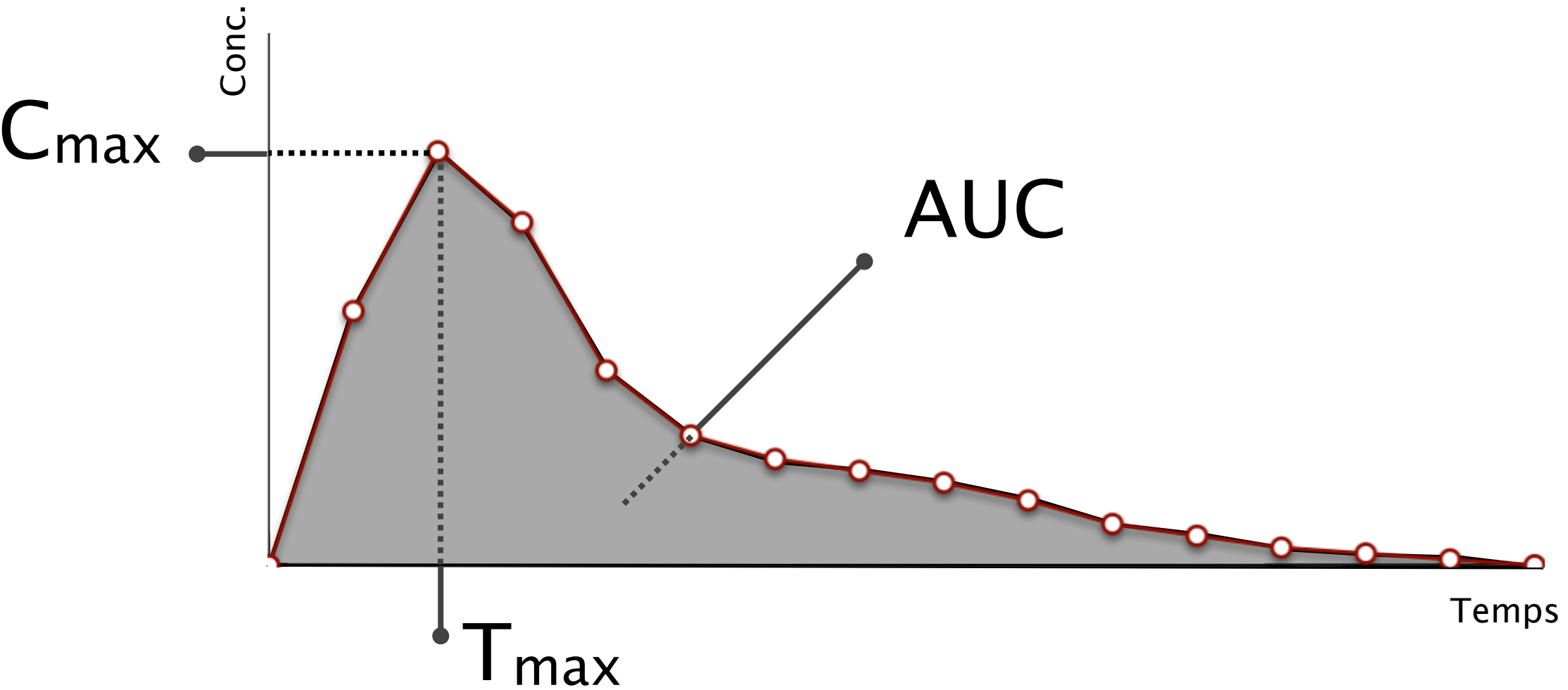
Resultats

Lexotanil®



Pharmacocinétique

Paramètres retenus



$$\lambda_z$$

$$T_{1/2} = \ln(2) / \lambda_z$$

$$CL/F = D/AUC$$

analyse statistique

Comparaison statistique

Test de t pairé pour les estimateurs pharmacocinétiques

Test de la somme des rangs signés de Wilcoxon pour le T_{1/2}

Seuil de significativité : 0.05

Analyse de bioéquivalence

Basée sur les exigences de l' EMEA et FDA

Calcul et évaluation d' un intervalle de confiance fixé à 90 % (IC90) autour du rapport entre les valeurs moyennes de estimateurs testés et de référence

$0.8 < IC90 < 1.25$

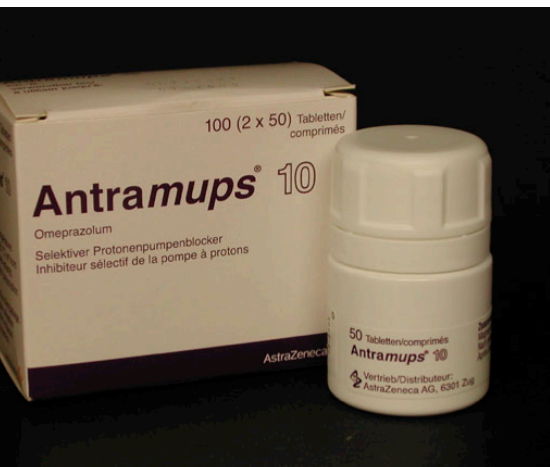
Pharmacocinétique



Variables	Moy. Géom.	CV	p	MoyG Ratio	IC 90%
C_{max} [µg/ml]					
Orale	14.05	22.6%			
SNG	17.69	20.1%	> 0.05 ^a	1.26	(1.04 - 1.53)
T_{max} [h]					
Orale	0.41	36.8%			
SNG	0.34	35.4%	> 0.05 ^b		
λ_z [h⁻¹]					
Orale	0.28	13.6%			
SNG	0.26	14.9%	< 0.05 ^a		
t_{1/2} [h]					
Orale	2.45	13.6%			
SNG	2.68	14.9%	< 0.05 ^a		
AUC_{0-last} [µg/ml·h]					
Orale	36.96	25.4%			
SNG	41.31	20.9%	> 0.05 ^a	1.12	(0.98 - 1.28)
AUC_{0-∞} [µg/ml·h]					
Orale	36.96	25.4%			
SNG	41.31	20.9%	> 0.05 ^a	1.12	(0.98 - 1.28)
CL/F [ml/min]					
Orale	450.94	25.4%			
SNG	403.42	20.9%	> 0.05 ^a		

^a test de t païré sur les moyennes des ln des données, ^b test de rangs signé de Wilcoxon

Pharmacocinétique



Variables	Moy. Géó.	CV	p	MoyG Ratio	IC 90%
C_{max} [µg/ml]					
Orale	188.99	170.2%			
SNG	234.02	57.2%	> 0.05 ^a	1.24	(0.71 - 2.16)
T_{max} [h]					
Orale	1.33	116.3%			
SNG	1.23	74.0%	> 0.05 ^b		
λ_z [h⁻¹]					
Orale	0.29	172.7%			
SNG	0.60	61.9%	< 0.05 ^a		
t_{1/2} [h]					
Orale	2.42	172.7%			
SNG	1.16	61.9%	< 0.05 ^a		
AUC_{0-last} [ng/ml•h]					
Orale	578.57	172.1%			
SNG	586.94	107.5%	> 0.05 ^a	1.01	(0.64 - 1.61)
AUC_{0-∞} [ng/ml•h]					
Orale	578.57	172.1%			
SNG	586.94	107.5%	> 0.05 ^a	1.01	(0.64 - 1.61)
CL/F [ml/min]					
Orale	432.71	371.6%			
SNG	567.91	107.5%	> 0.05 ^a		

^a test de t pairé sur les moyennes des ln des données, ^b test de rangs signé de Wilcoxon

pharmacocinetique



Variables	Moy. Géó.	CV	p	MoyG Ratio	IC 90%
C_{max} [ng/ml]					
Orale	46.04	19.7%			
SNG	55.05	25.3%	< 0.05 ^a	1.20	(1.10 - 1.30)
T_{max} [h]					
Orale	1.53	152.0%			
SNG	0.53	160.3%	< 0.05 ^b		
λ_z [h⁻¹]					
Orale	0.02	71.9%			
SNG	0.02	40.3%	> 0.05 ^a		
t_{1/2} [h]					
Orale	39.68	71.9%			
SNG	33.31	40.3%	> 0.05 ^a		
AUC_{0-last} [ng/ml•h]					
Orale	1340.75	29.9%			
SNG	1198.79	28.1%	< 0.05 ^a	0.89	(0.84 - 0.96)
AUC_{0-∞} [ng/ml•h]					
Orale	2500.91	78.0%			
SNG	1855.24	56.0%	< 0.05 ^a	0.74	(0.64 - 0.87)
CL/F [ml/min]					
Orale	19.99	78.0%			
SNG	26.95	56.0%	< 0.05 ^a		

^a test de t pairé sur les moyennes des ln des données, ^b test de rangs signé de Wilcoxon

Discussion

Dafalgan[®] effervescent

Equivalence des 2 modes d'administration

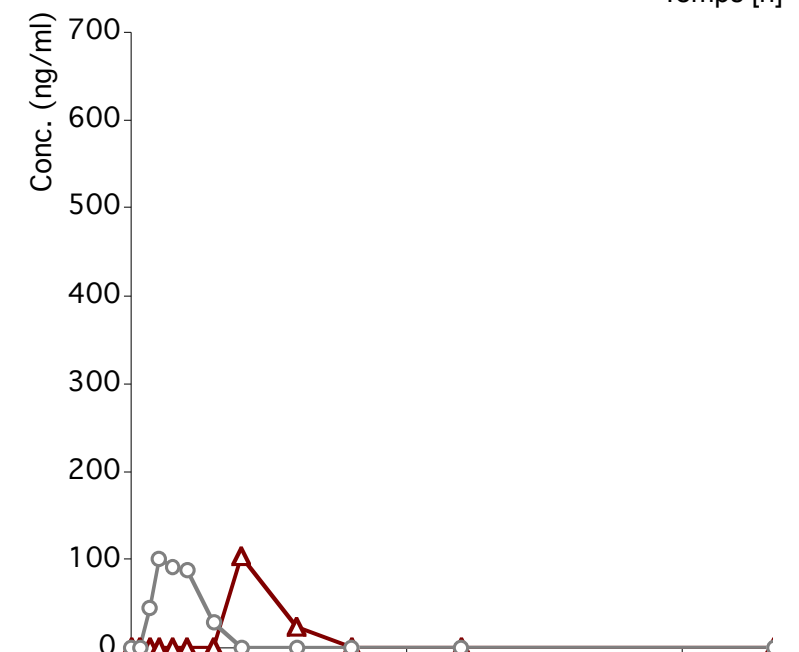
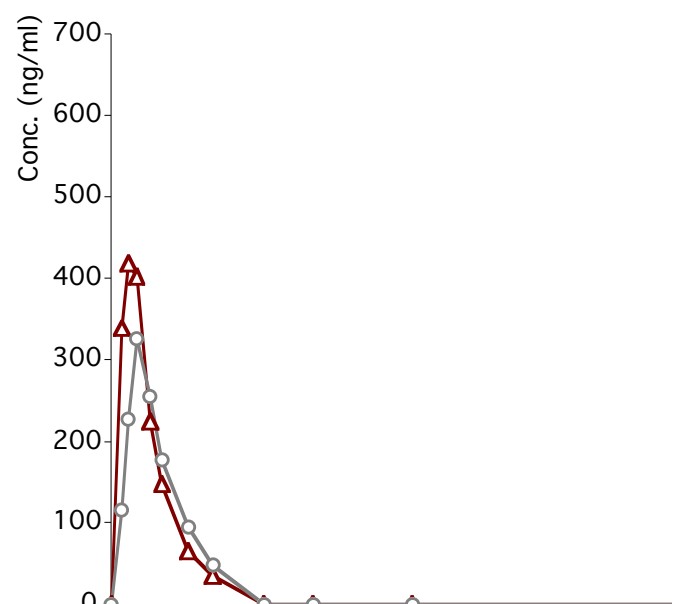
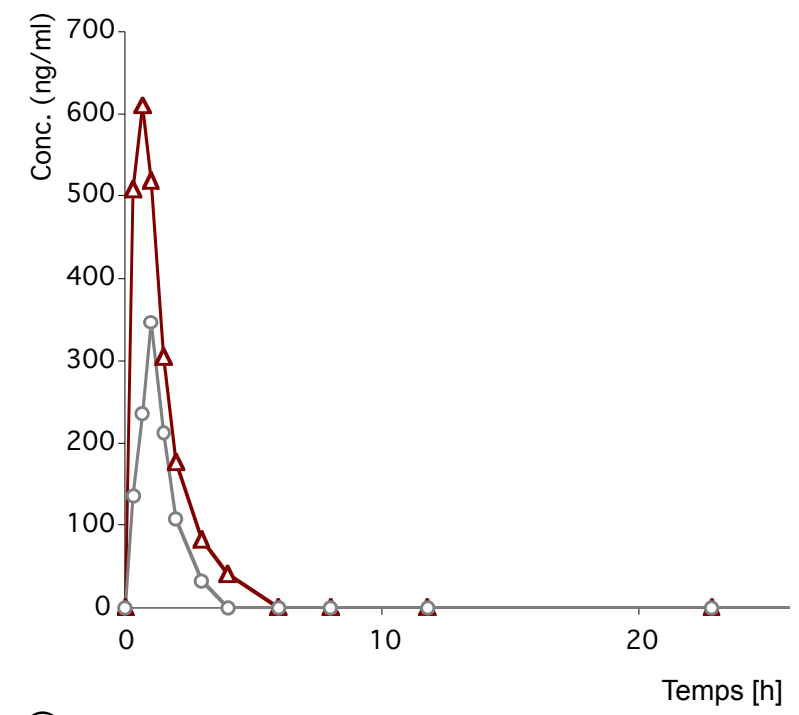
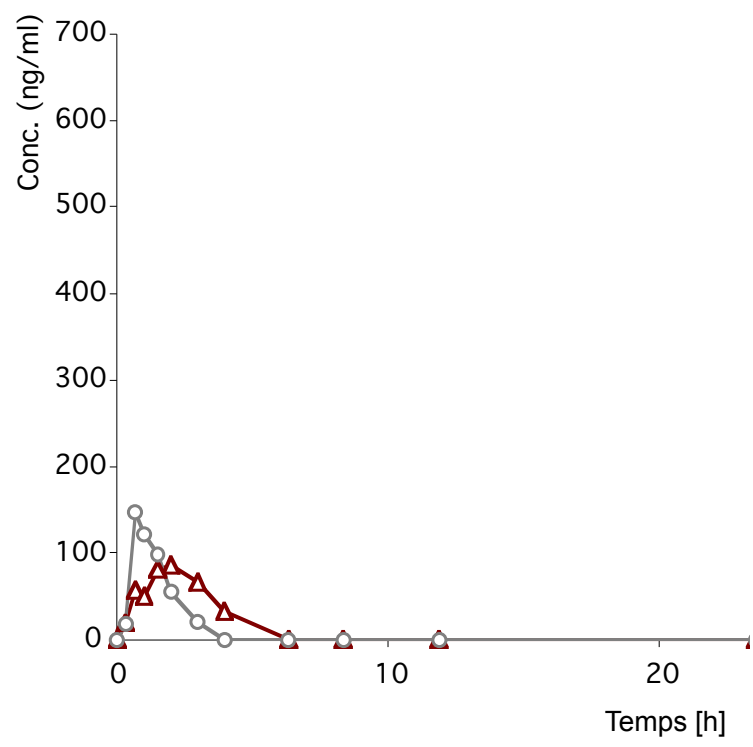
Vidange gastrique identique dans les 2 cas

Lexotanil[®]

Différence d'AUC objectivée, mais jugée cliniquement non significative

Discussion

Variabilité inter-individuelle de l'Antramups®



Discussion

Dafalgan[®] effervescent

Equivalence des 2 modes d'administration
Vidange gastrique identique dans les 2 cas

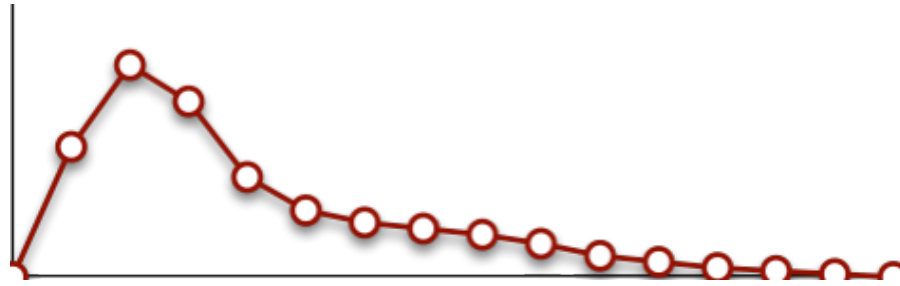
Antramups[®]

Variabilité inter-individuelle très marquée
Influence du mode d'administration jugée peu significative

Lexotanil[®]

Différence d'AUC objectivée, mais jugée cliniquement non significative

Conclusions



observés chez le volontaire sain

peu ou pas d'influence du mode
d'administration par sonde naso-gastrique
sur les biodisponibilités du PAC, de l'OMZ et
du BMZ

The bioavailability of bromazepam, omeprazole and paracetamol given by nasogastric feeding tube

**Podilsky G., Berger-Gryllaki M., Testa B., Buclin T., Roulet M., Pannati
A.**

<http://www.chuv.ch/pha/>



http://files.chuv.ch/internet-docs/pha/recherche/pha_article_2009ejcp_omeprazol.pdf