

# Administration de médicaments par sonde d'alimentation naso-gastrique

Etude in vitro et in vivo d'une médication modèle de bromazépam, oméprazole et paracétamol

**Grégory Podilsky, dipl. pharm.**

**Pr. Michel Roulet, co-directeur de thèse**

**Pr. André Pannatier, directeur de thèse**

Historique et problématique

---

Situation au CHUV

---

Etude in vitro

---

Etude in vivo

---

Conclusions et perspectives

---

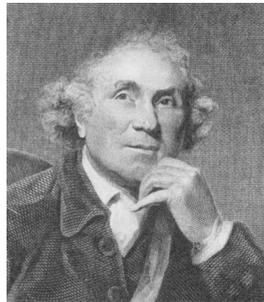
“ Il nourrissait la fièvre ”

*Dr Robert James Graves*  
(1796–1853)

# Historique (2)



1790



**John Hunter**

1<sup>ère</sup> description de nutrition  
intra-gastrique par sonde  
avec administration orale  
concomitante de  
médicaments

2005



**UNC**  
(Unité de Nutrition Clinique)

456 patients sous  
nutrition entérale  
(574 en 2004)

# Evolutions

Médi



L



ifs



NE



ments

Introduction

T

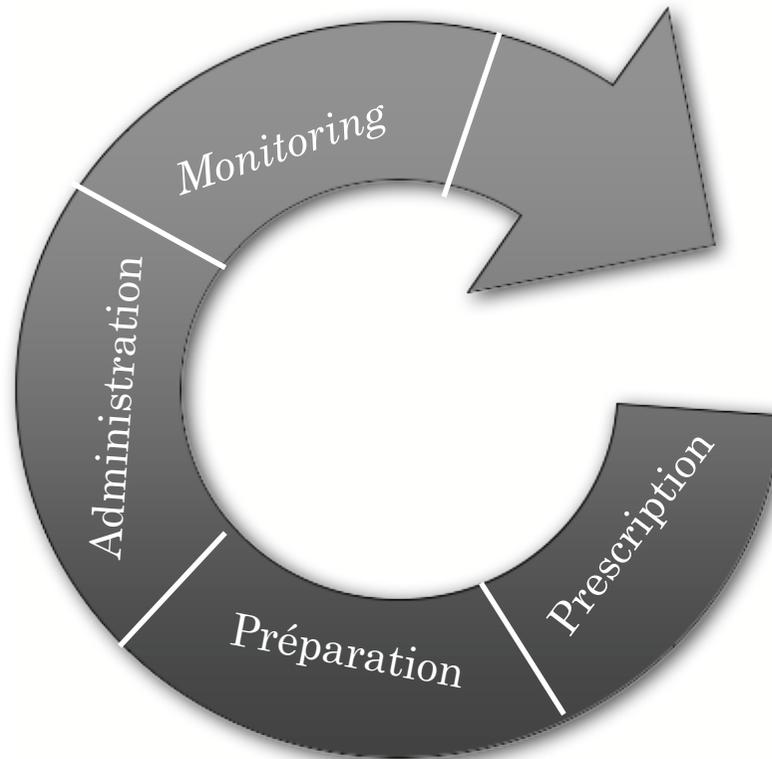


les

*NE : nutrition entérale*

# ... dans la pratique

Le “processus médicament”



doit être adapté

# ... dans la pratique

Préparation

Administration

adapter une spécialité  
médicamenteuse conçue pour  
une administration orale

Expérience issue de  
la pratique

Littérature  
Directives générales  
Directives orientées galénique

## ... dans la pratique (2)

Dénutrition



Galénique du médicament



... l'effet thérapeutique peut être influencé par



Propriétés physico-chimiques du médicament



Mode artificiel de nutrition

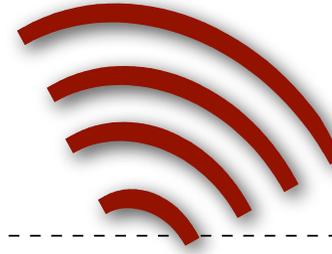
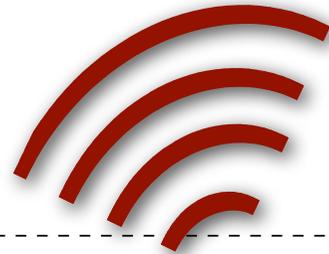
Problématique

# ... dans la pratique (3)

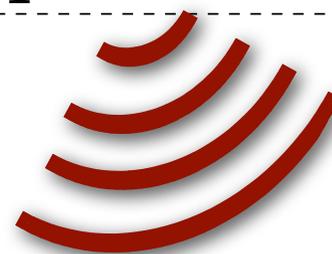
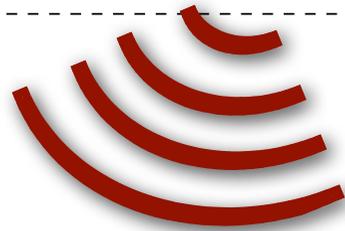
Augmenté

Diminué

Absence d'effet



... les conséquences sur l'effet  
thérapeutique



Aucune

Apparition d'effets  
secondaires

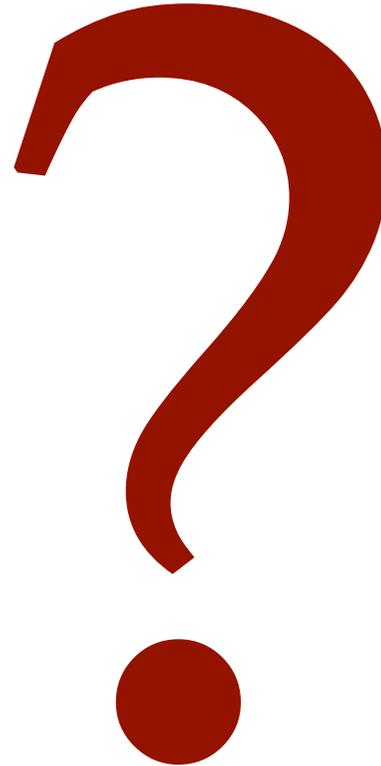
Détérioration des  
dispositifs

...

# ... dans la pratique (3)

---

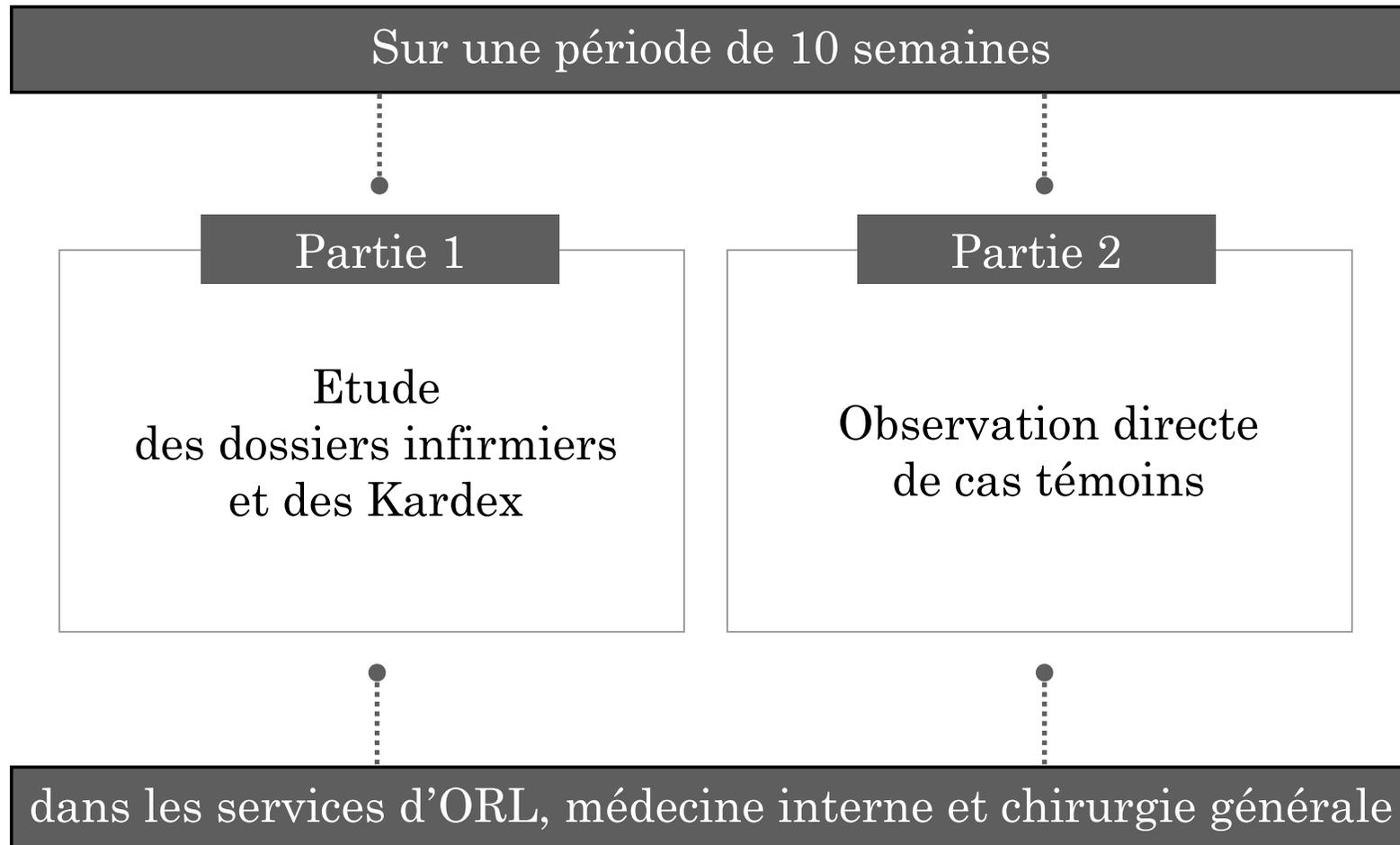
• Problématique



# Situation au CHUV

---

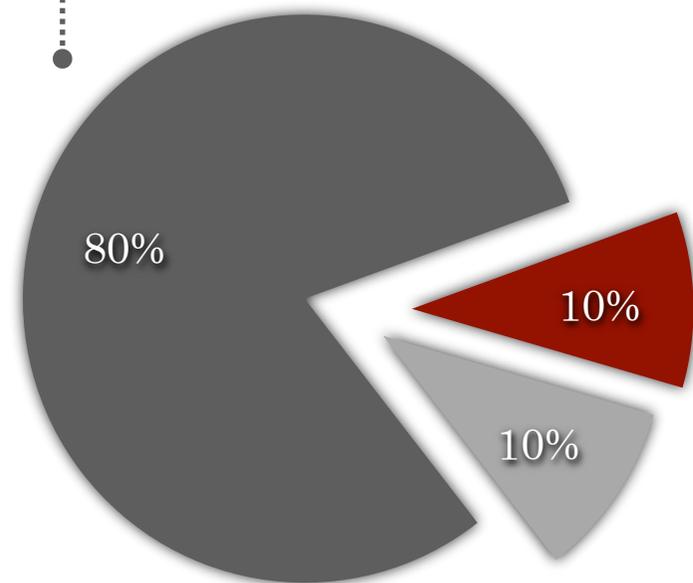
# Etude observationnelle



# Résultats

29 dossiers infirmiers et kardex étudiés

Situation au CHUV



- ORL
- Médecine interne
- Chirurgie

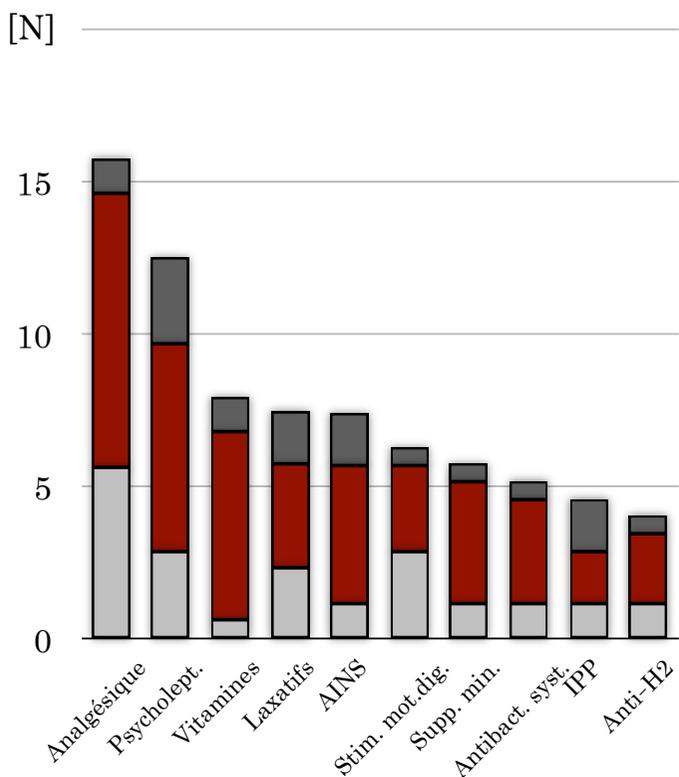


Classes thérapeutiques  
Formes galéniques  
Polymédication

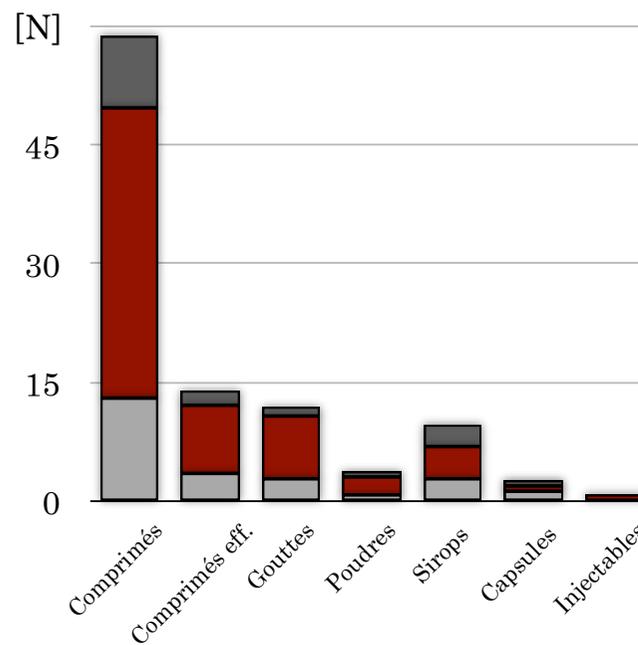
# Résultats (2)

Situation au CHUV

## • Classes thérapeutiques



## • Formes galéniques



GEP
  SNG
  Jéjunostomie

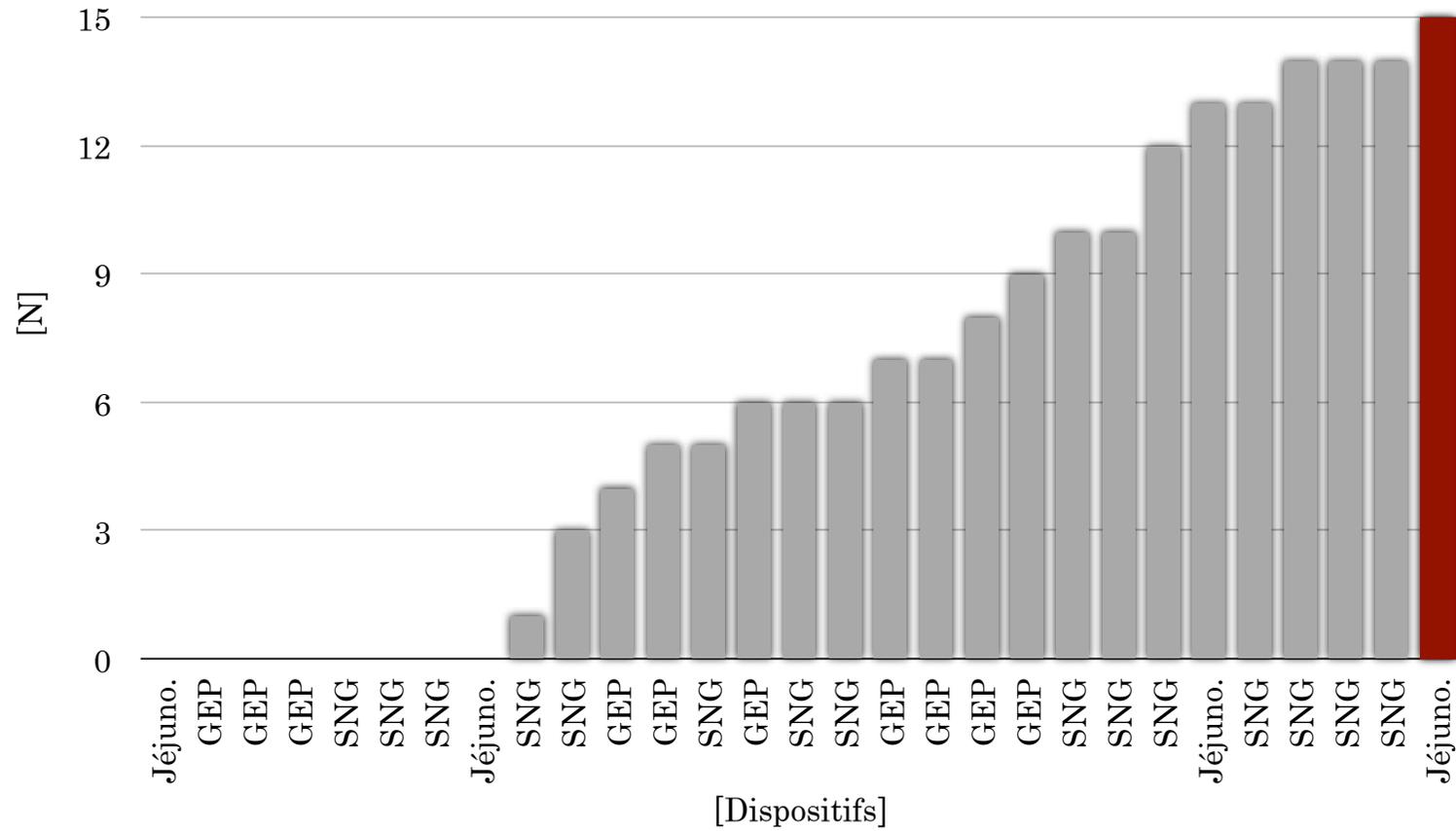
*SNG : sonde naso-gastrique*

*GEP : gastrostomie entérale percutanée*

# Résultats (3)

Situation au CHUV

• Polymédication



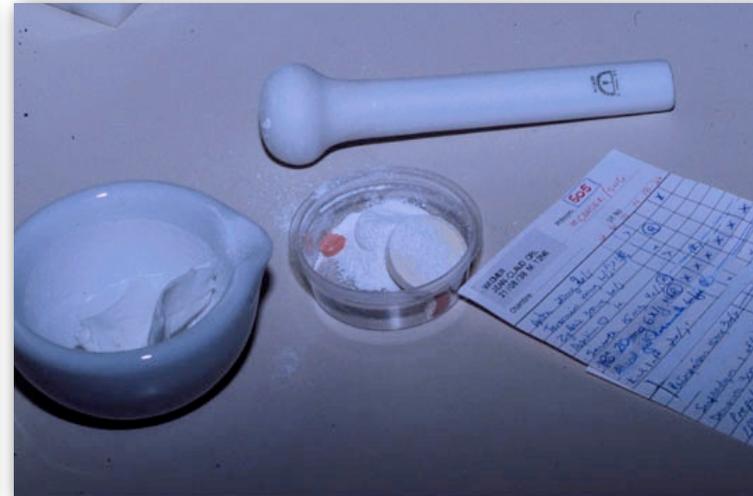
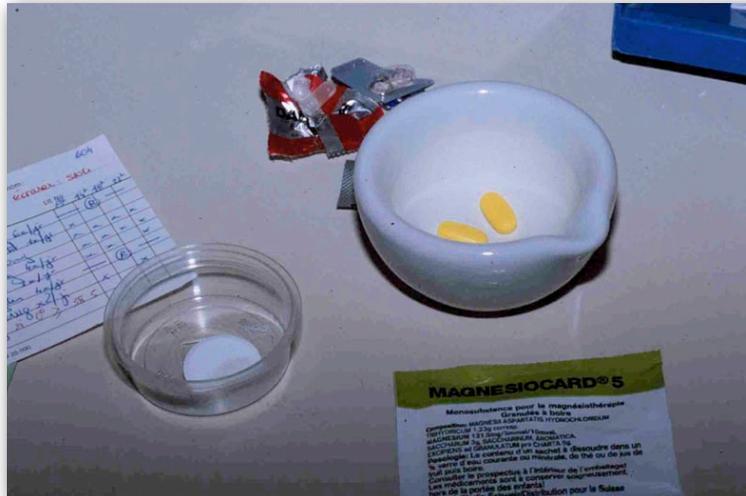
# Résultats (4)

Situation au CHUV



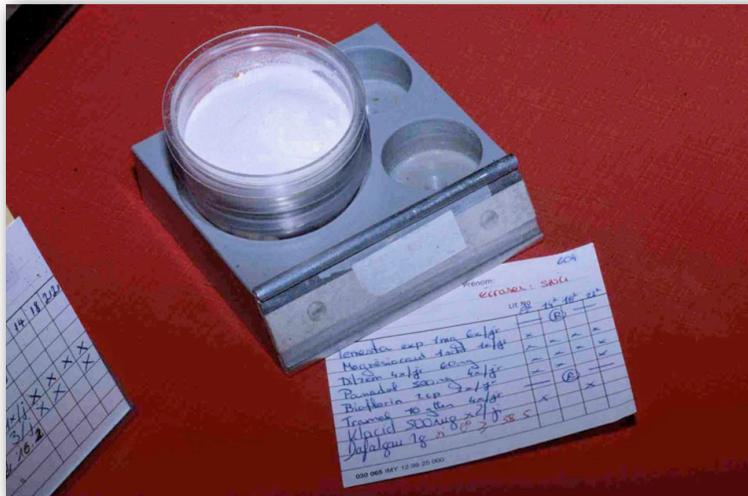
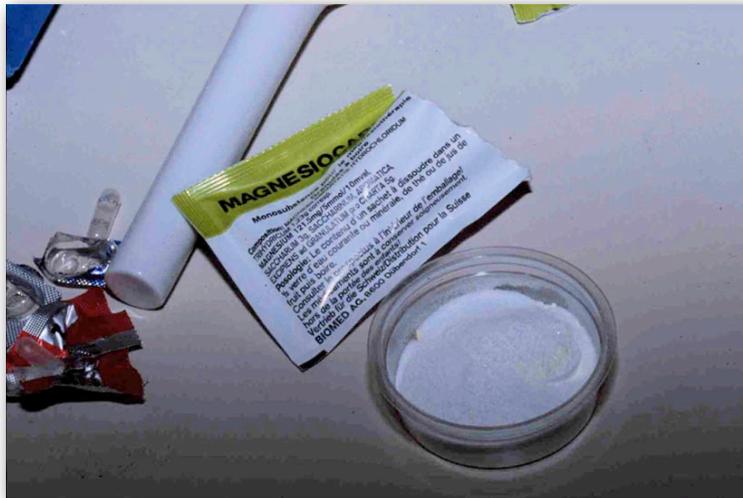
# Résultats (5)

Situation au CHUV



# Résultats (6)

Situation au CHUV



# Conclusions

---

Problématique présente au CHUV

Nécessité d'élaborer et d'implanter des directives et des standards applicables en pratique

Confirmation de l'utilité d'initier un axe de recherche au sein du CHUV

Choix d'un modèle thérapeutique

# Etude in vitro

---

# Objectifs

## Evaluation technique des phases

Préparation

Administration

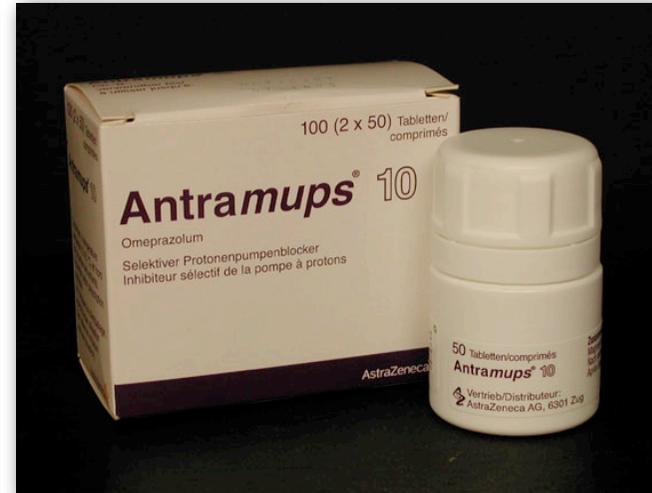
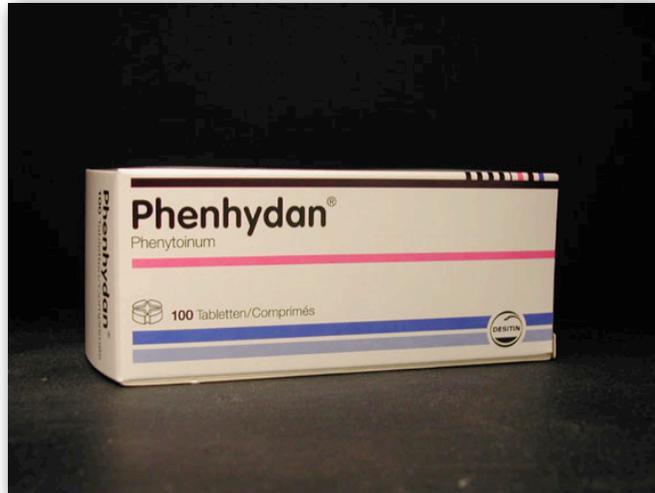
Développement  
d'outils analytiques  
quantitatifs

Simulation des  
étapes rencontrées  
dans la phase in vivo

Quantification de l'influence des 2 phases

Etude in vitro

# Médication modèle

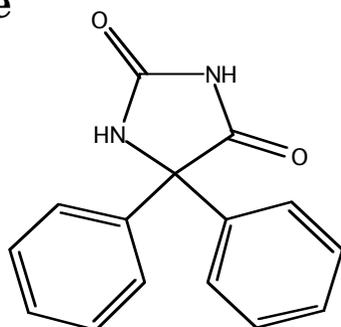


Etude in vitro

# Médication modèle

## Phénytoïne

$C_{15}H_{12}N_2O_2$



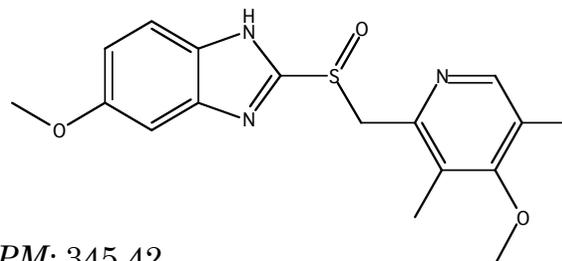
*PM* : 252.27

*LogP o/w* : 2.14

*pKa* : 8.3

## Oméprazole

$C_{17}H_{19}N_3O_3S$



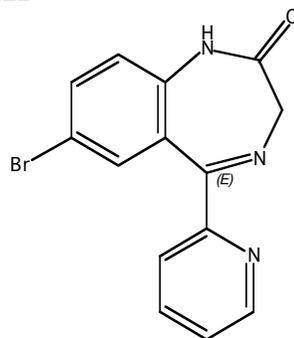
*PM*: 345.42

*LogP o/w* : 2.17

*pKa* : 3.9

## Bromazépam

$C_{14}H_{10}BrN_3O$



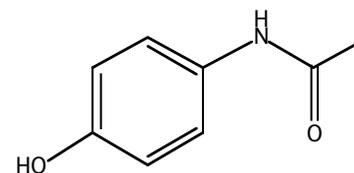
*PM*: 316.16

*LogP o/w* : 2.10

*pKa1* : 2.9 *pKa2* : 11

## Paracétamol

$C_8H_9NO_2$



*PM* 151.17

*LogP o/w* : 0.55

*pKa*: 9.5

# Préparation-Administration

Etude in vitro

1

Dissolution d'un comprimé dans une goblette  
de 20 ml et 40 ml d' $H_2O$  avec de l' $H_2O$

2

Agitation et homogénéisation de la  
suspension de 50 ml

3

Rinçage de la SNG avec 10 ml d' $H_2O$

4

Instillation de la suspension dans la SNG

5

Rinçage de la SNG avec 10ml d' $H_2O$

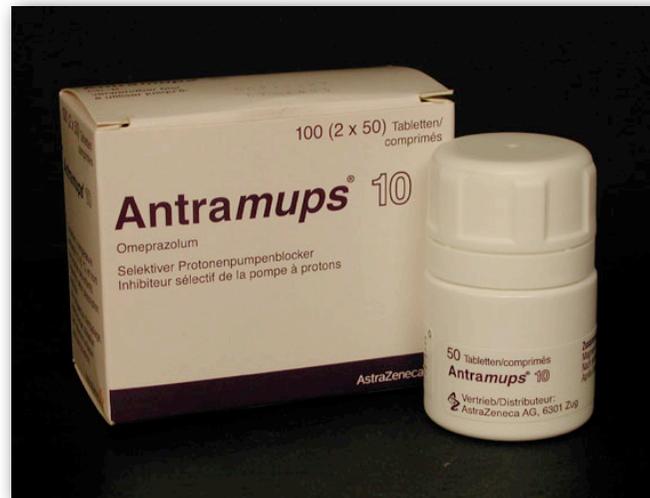
# Préparation

4

## Instillation de la suspension

Maintien de la seringue en position horizontale durant toute l'instillation

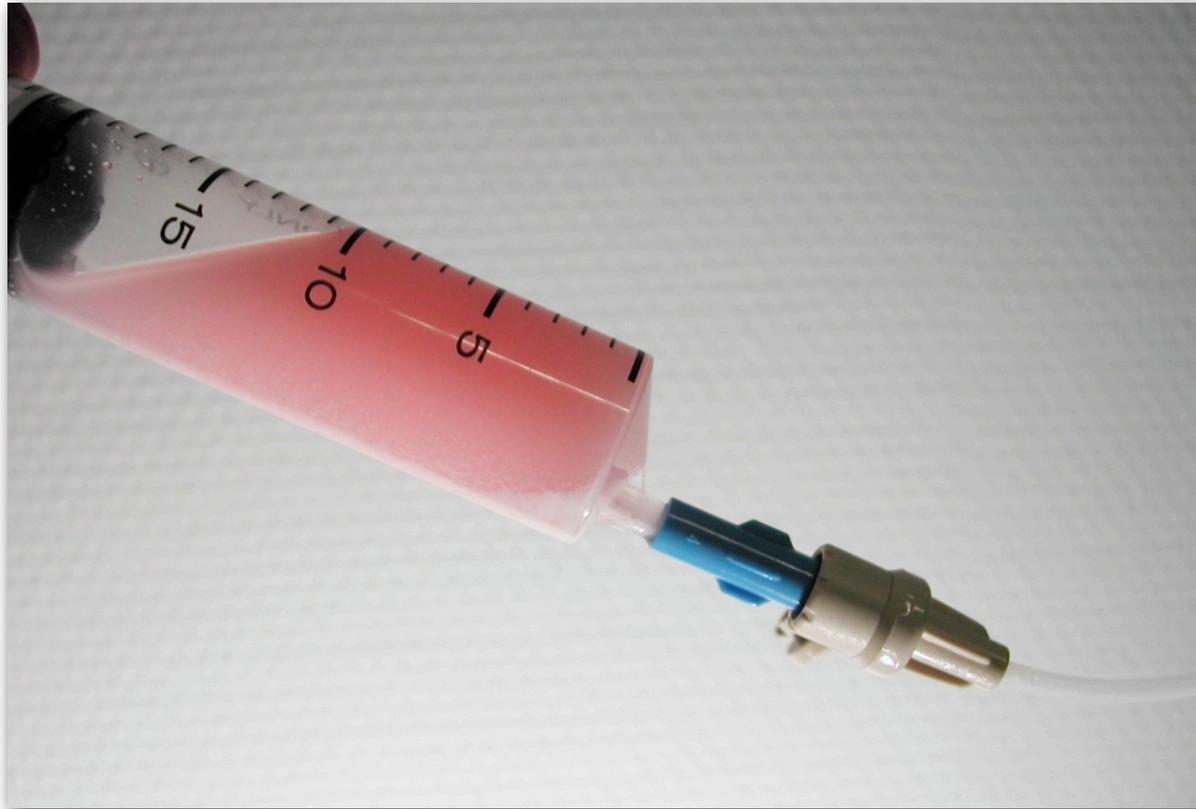
Agitation simultanée dans le même plan



# Administration

---

... en appliquant un angle d'environ 45°



injection d'un bolus de "*pellets*"

# Administration (2)

---

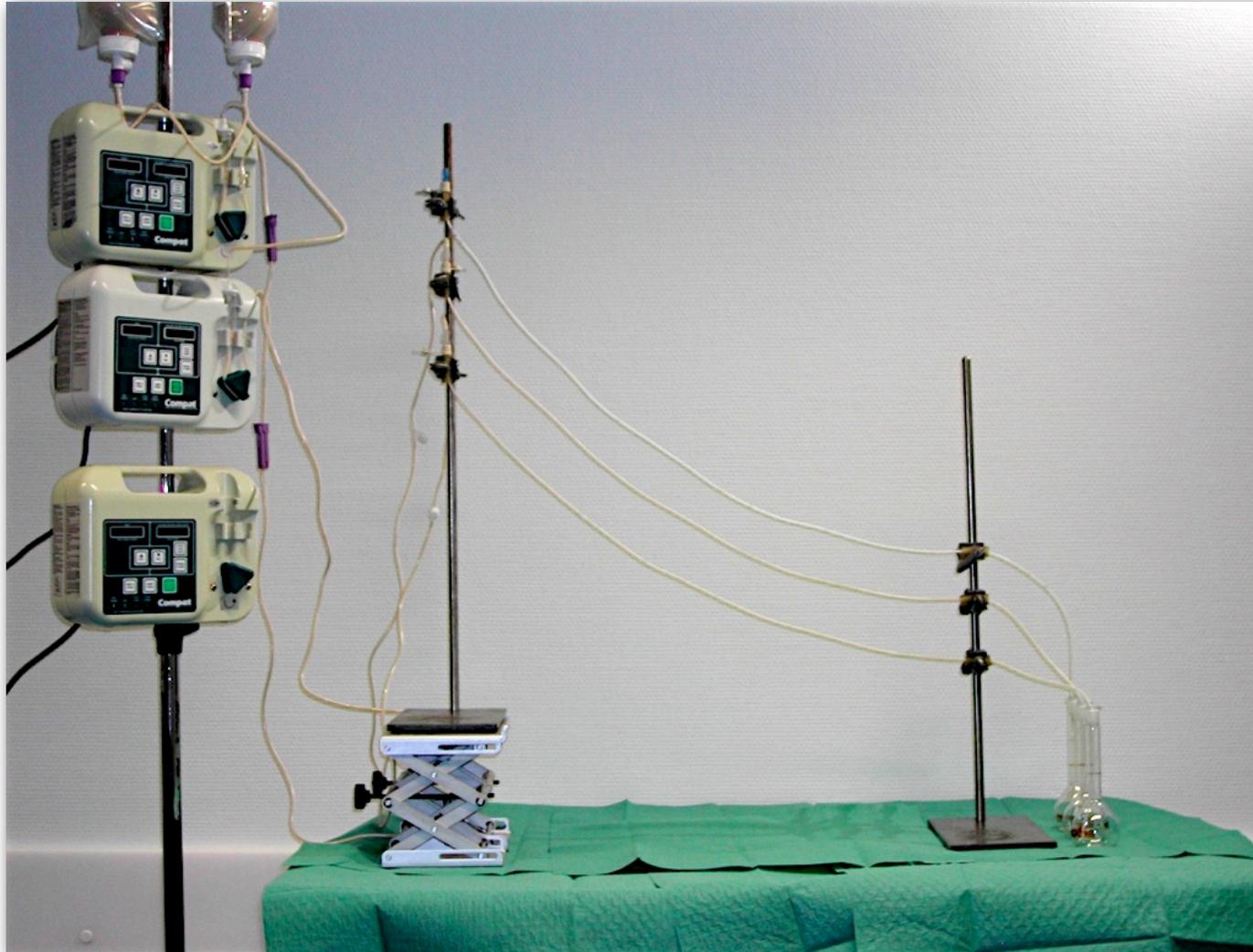
... risque de former un bézoar



• Etude in vitro

# Simulations

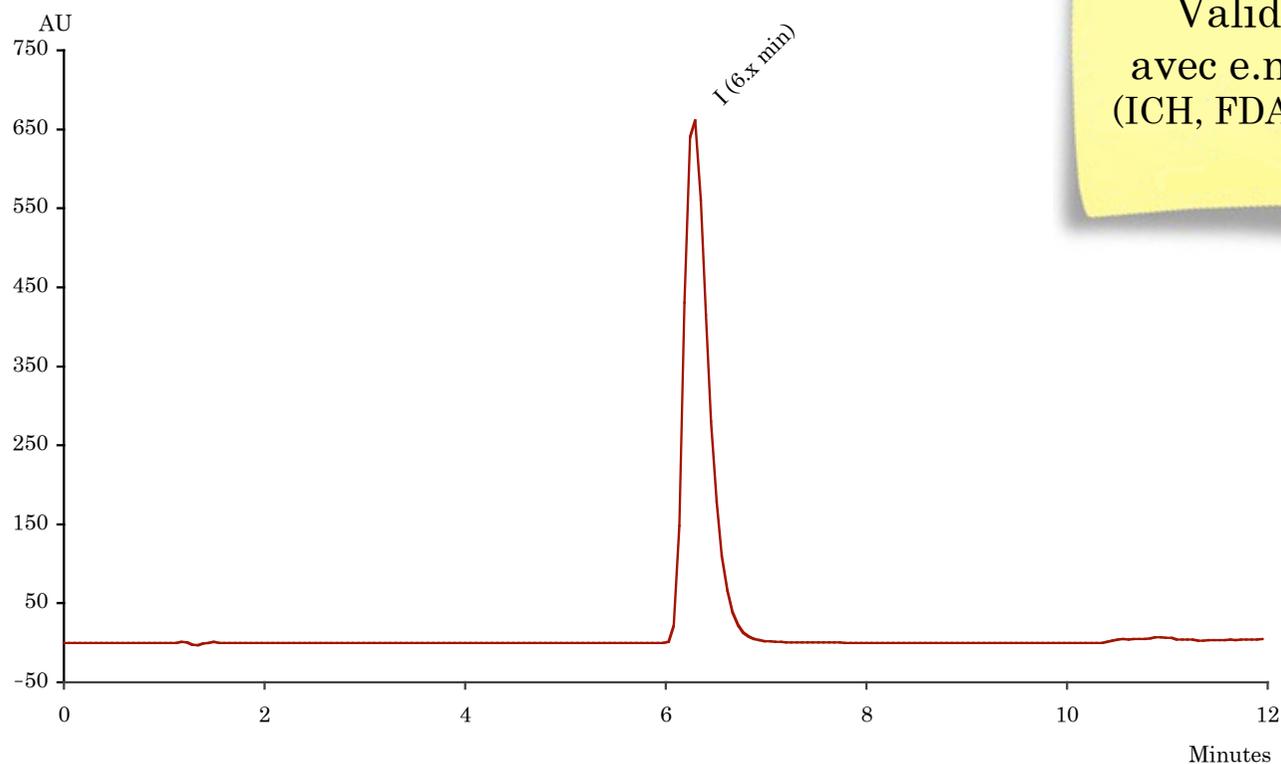
Etude in vitro



## 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)

# Analyse quantitative

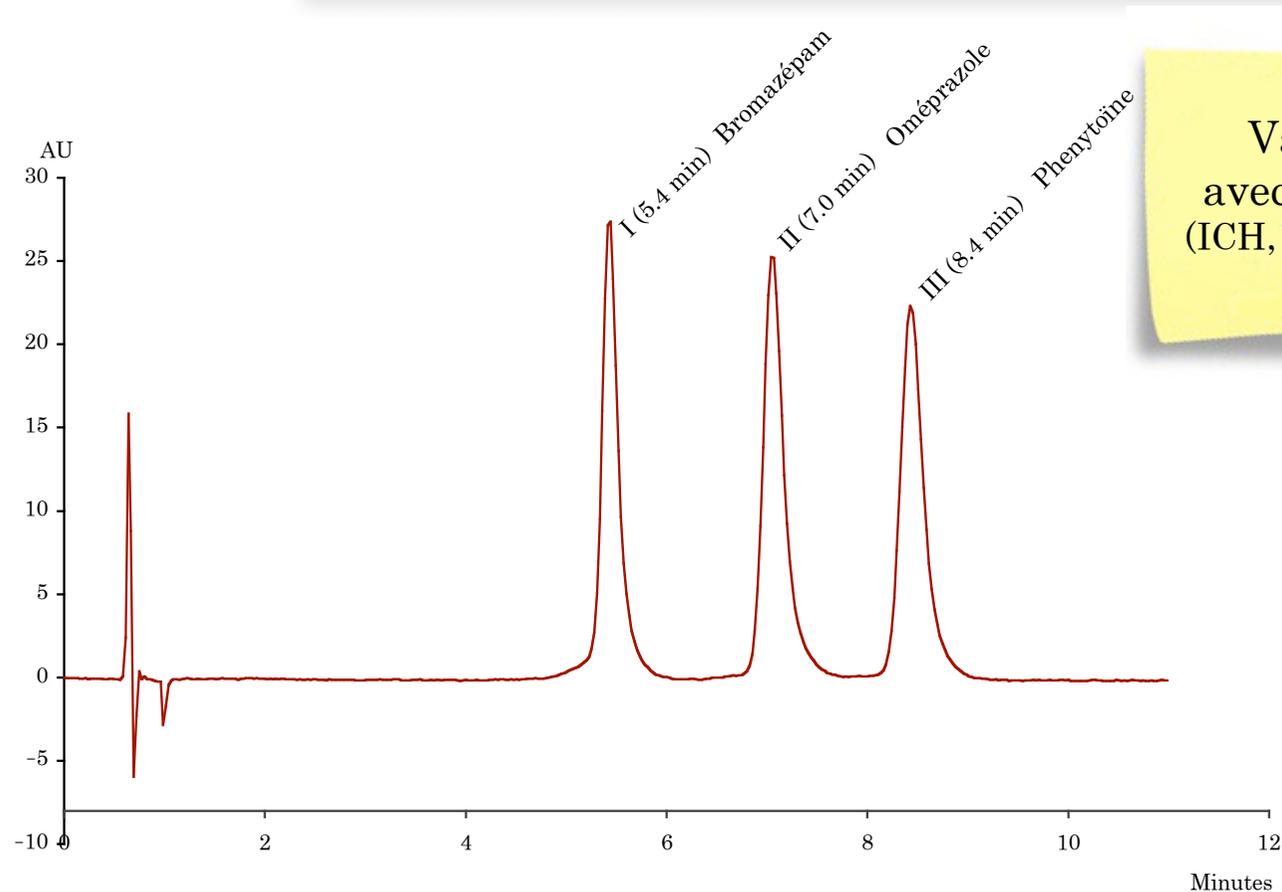


Etude in vitro

Colonne : Chromolith® Performance RP-18e (100 x 4.6mm)  
Phase mobile : ACN / H<sub>2</sub>O  
Gradient : 7 min (2/98), 10 min (50/50)  
Débit : 1.5 ml/min

Volume injection : 10 µl  
Détection : UV à 244 nm  
Température : ambiante

# Analyse quantitative



Etude in vitro

Colonne : Chromolith® Performance RP-18e (100 x 4.6mm)  
Phase mobile : 19% ACN et 81% TEA 0.4% (pH ajusté à 7.4)  
Débit : 2.5 ml/min

Volume injection : 10 µl  
Détection : UV à 233 nm  
Température : ambiante

# Résultats

*Quantité de principe actif retrouvée [%]*

t<sub>0</sub> : 95.5 ± 1.37

t<sub>24h.</sub> : 97.8 ± 2.27

t<sub>48h.</sub> : 94.8 ± 3.58



t<sub>0</sub> : 85.2 ± 2.47

t<sub>24h.</sub> : 91.0 ± 2.07

t<sub>48h.</sub> : 79.9 ± 1.02



t<sub>0</sub> : 91.9 ± 0.99

t<sub>24h.</sub> : 95.7 ± 2.84

t<sub>48h.</sub> : 90.1 ± 0.54



t<sub>0</sub> : 85.9 ± 10.72

t<sub>24h.</sub> : 93.7 ± 4.89

t<sub>48h.</sub> : 93.0 ± 3.17



Etude in vitro

# Résultats (2)

• Etude in vitro



# Conclusions

---

Instillation des suspensions dans une SNG est délicate

Préparation et administration du Dafalgan<sup>®</sup>, du Lexotanil<sup>®</sup> et du Phenydan<sup>®</sup> adéquates

Perte d'Antramups<sup>®</sup> possible lors de la phase d'administration

# Etude in vivo

---

# Objectifs

## 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

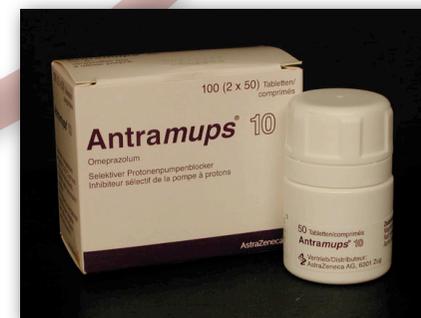
# Objectifs

## Evaluation des phases

Préparation

Administration

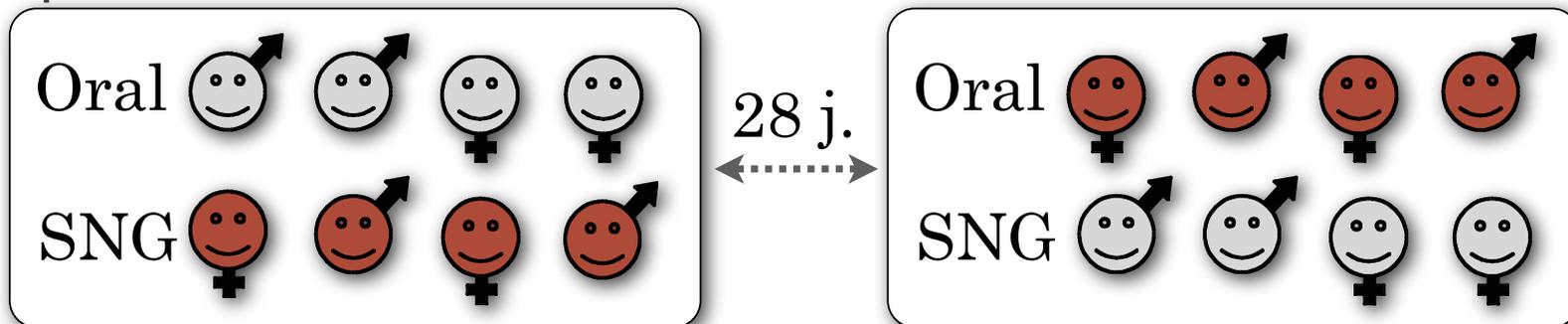
Déterminer l'influence du mode  
d'administration par sonde



Etude in vivo

# Etude clinique

- Etude prospective, monocentrique, croisée et randomisée



Etude in vivo

- 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 

# Etude clinique

Orale

Lundi

Petit-déjeuner  
Repas de midi  
Repas du soir

Mardi



Mercredi



Jeudi



SNG

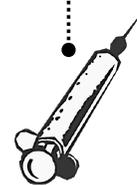
Lundi

Hospitalisation  
Pose de la SNG  
NE (30 kcal/kg/24 h.)

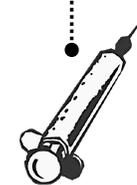
Mardi



Mercredi



Jeudi



Etude in vivo

# Administration

Orale

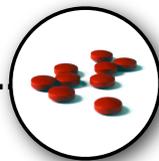
Administrés successivement en moins de 5 min



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

SNG

Administrés successivement en moins de 5 min

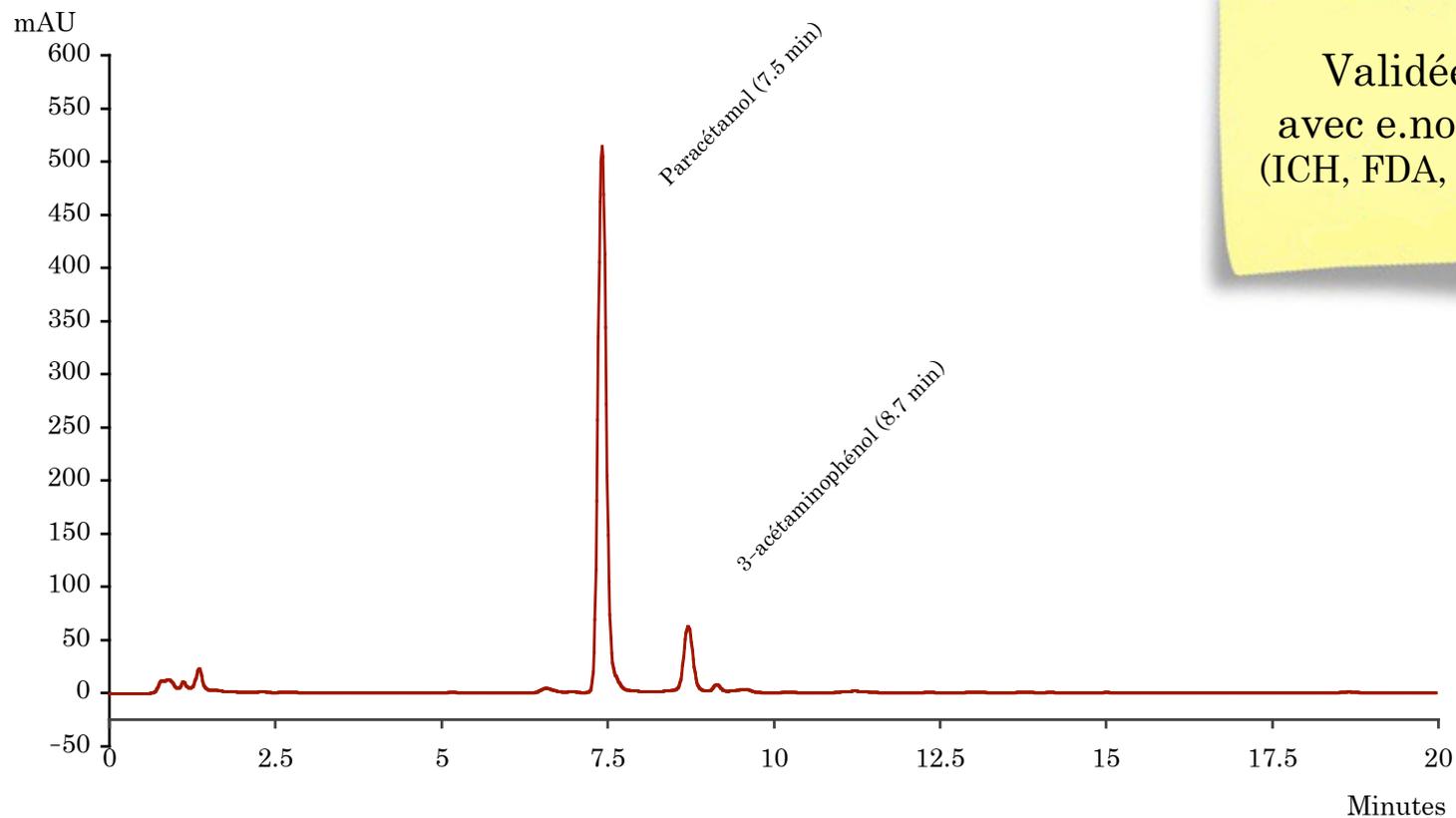


3 mg de Lexotanil®  
20 mg d'Atramups®  
1 g de Dafalgan® effervescent

Selon les recommandations en vigueur au CHUV  
et les observations faites lors de la phase in vitro

Etude in vivo

# Analyse quantitative

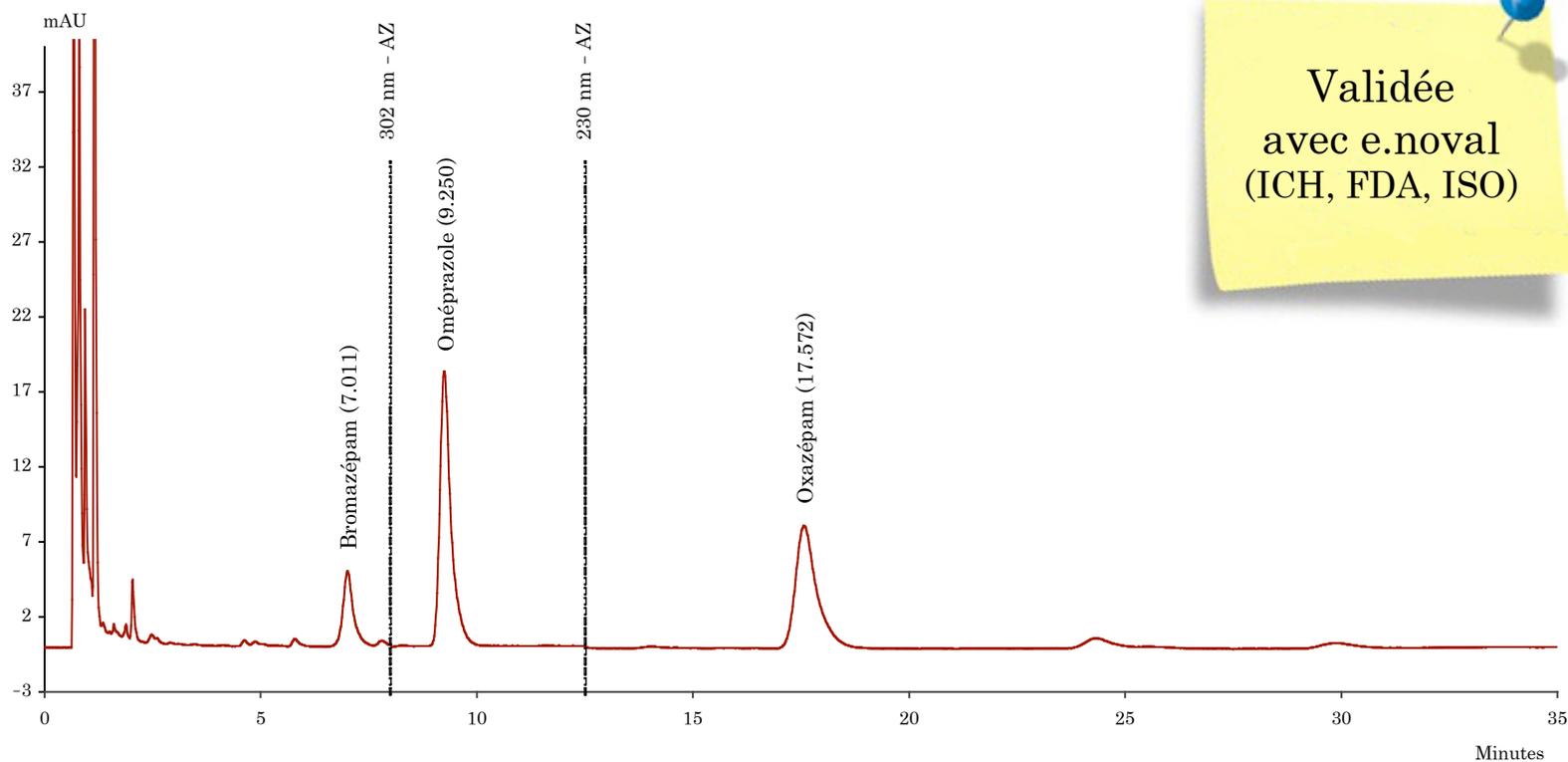


Etude in vivo

Colonne : LiChrospher® 60 RP-SelectB (4.00 x 250 mm)  
Phase mobile : ACN / H<sub>2</sub>O  
Gradient : ACN 2%, 15 min ACN 50%, 20 min ACN 55%  
Débit : 1.3 ml/min

Volume injection : 50 µl  
Détection : UV à 245 nm  
Température : ambiante

# Analyse quantitative



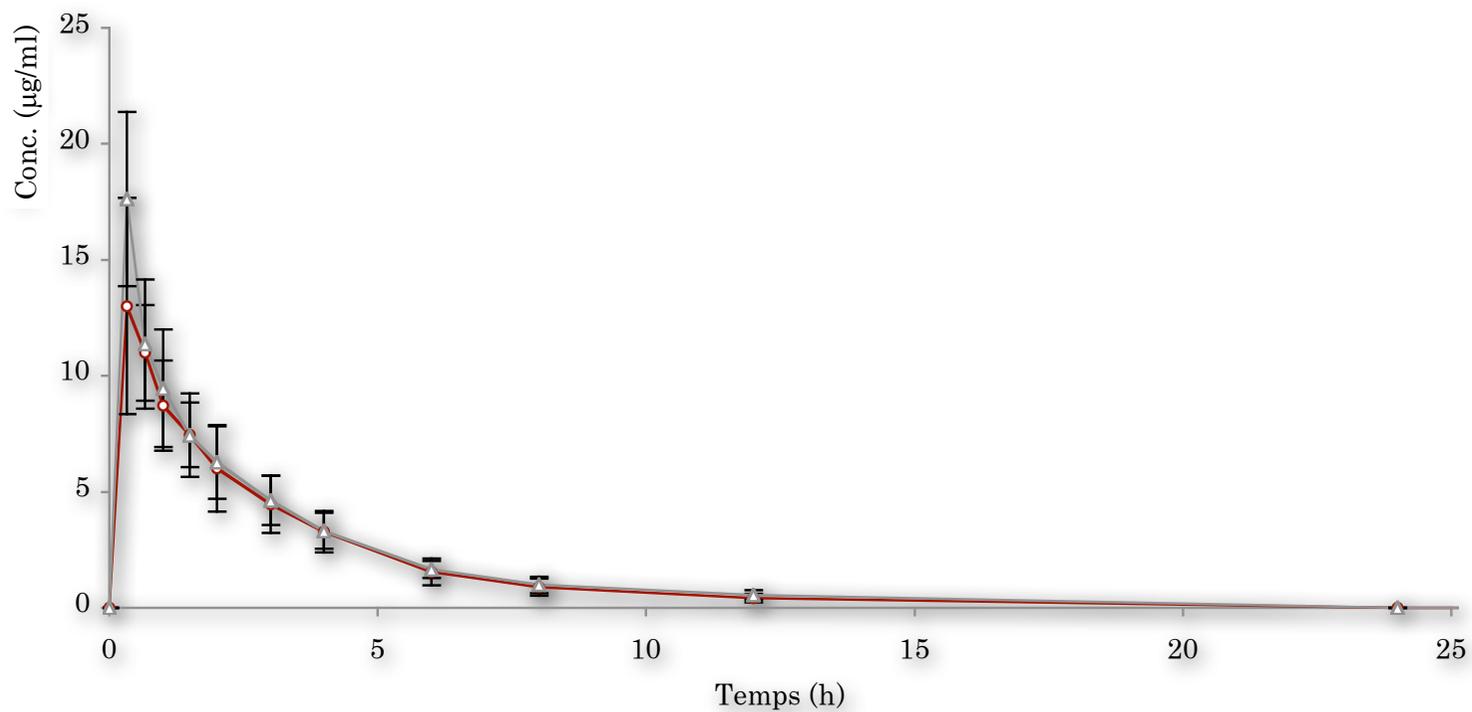
Etude in vivo

Colonnes : Chromolith® Performance RP-18e (100 x 4.6 mm)  
couplée Chromolith® Performance RP-18e (100 x 4.6 mm)  
Phase mobile : 19% ACN et 81% TEA 0.4% + K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0.07M  
(pH ajusté à 7.4)  
Débit : 3.5 ml/min

Volume injection : 50 µl  
Détection : UV à 233 nm,  
302 nm à 8 min,  
230 nm à 12.5 min  
Température : ambiante

# Résultats

## Dafalgan<sup>®</sup> effervescent



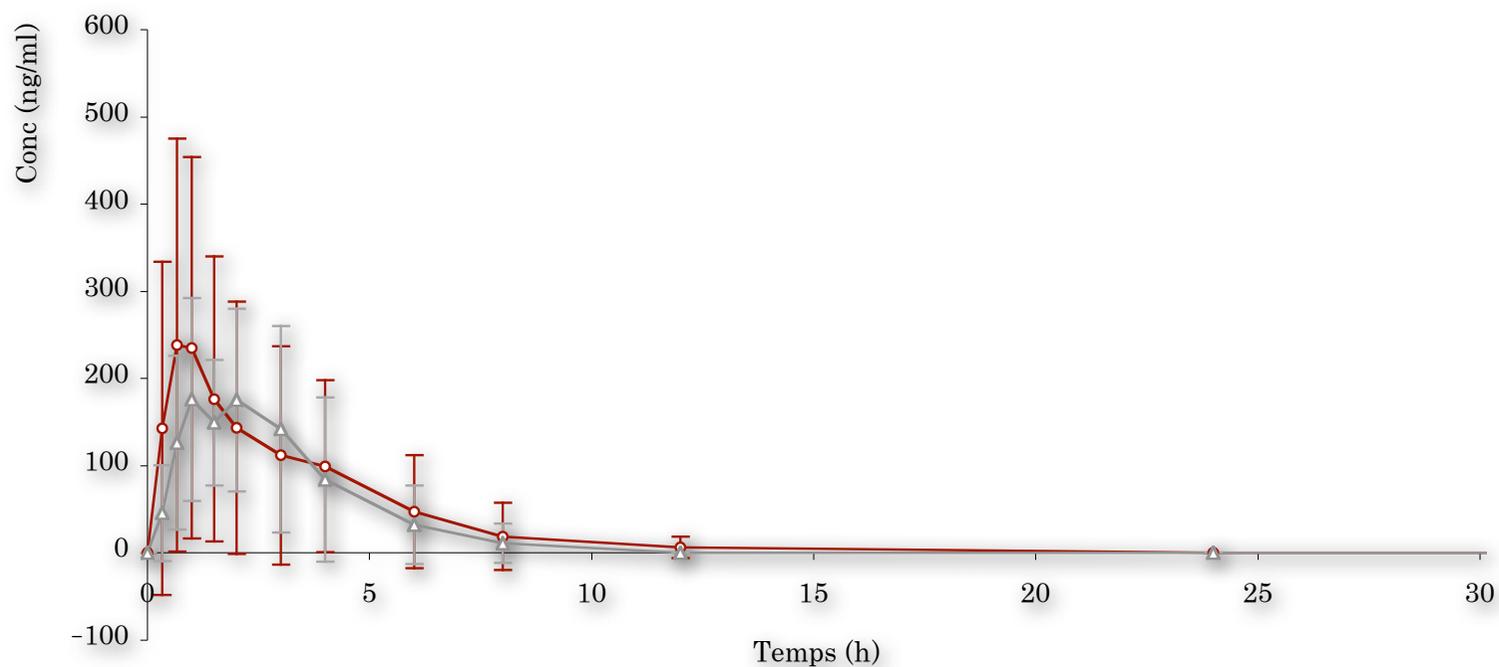
Etude in vivo

— SNG  
— Orale

# Résultats

## Antramups<sup>®</sup>

Etude in vivo

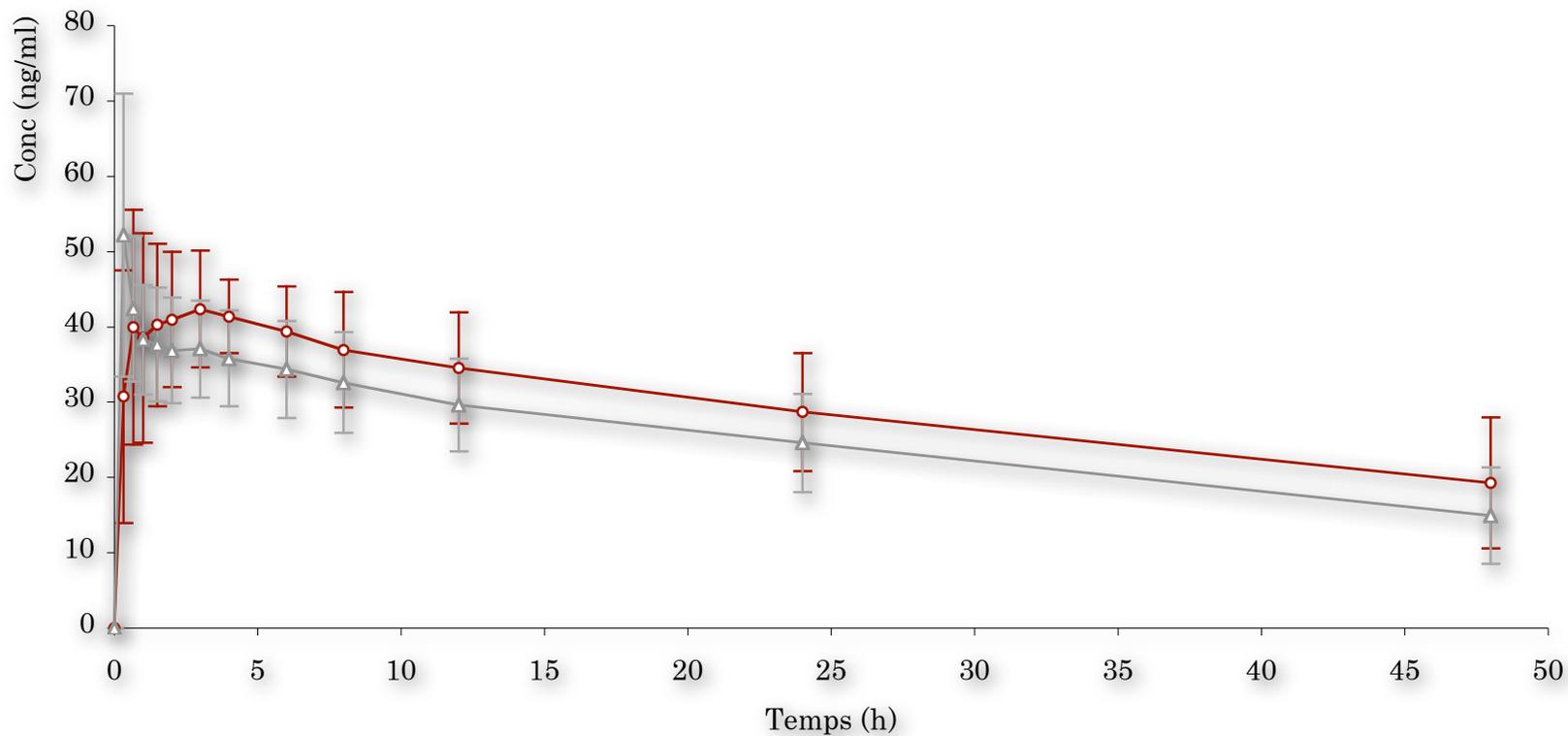


— SNG  
— Orale

# Résultats

## Lexotanil®

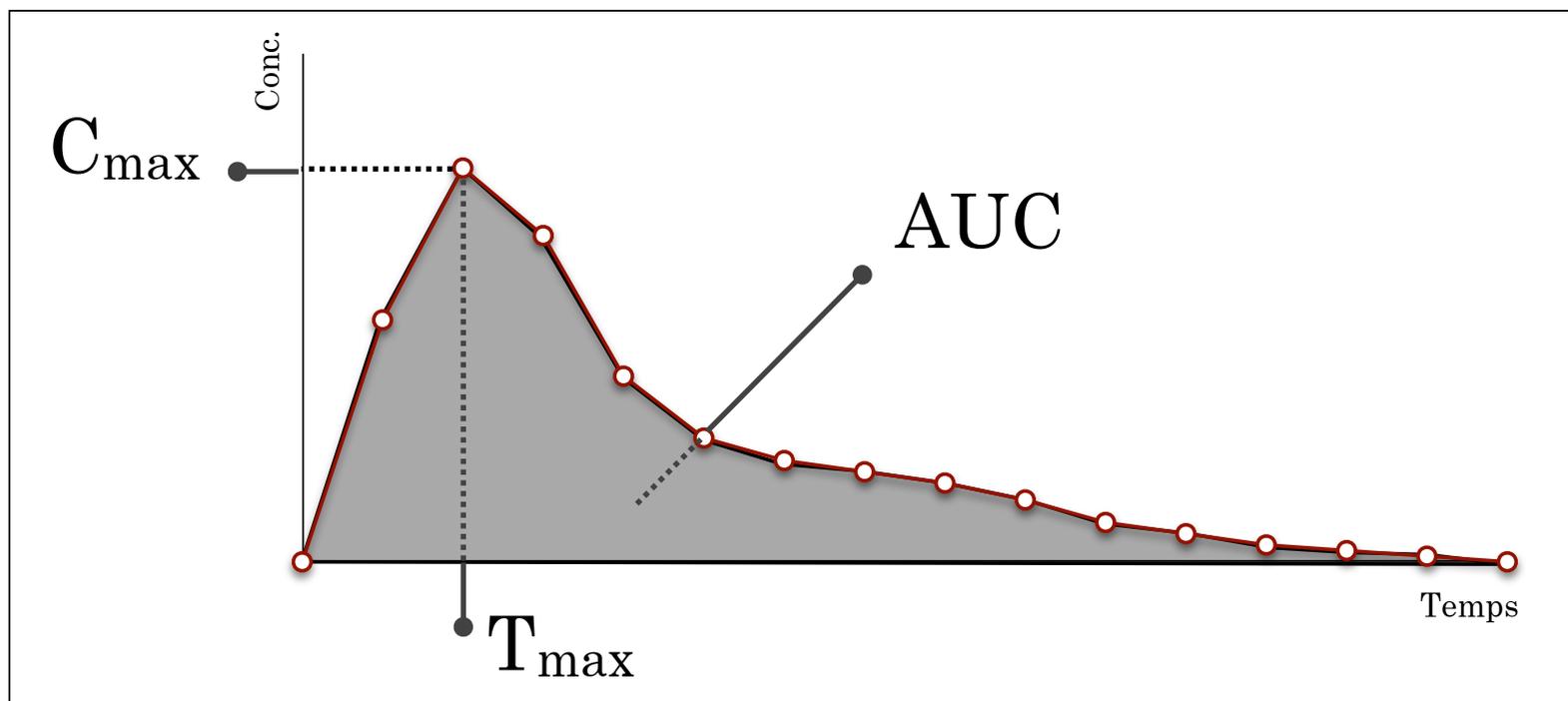
Etude in vivo



— SNG  
— Orale

# Pharmacocinétique

## Paramètres retenus



Etude in vivo

$$\lambda_z$$

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

$$CL/F = D/AUC$$

# Analyse statistique

## Comparaison statistique

Test de t pairé pour les estimateurs pharmacocinétiques

Test de la somme des rangs signés de Wilcoxon pour le  $T_{\max}$

Seuil de significativité : 0.05

## Analyse de bioéquivalence

Basée sur les exigences de l'EMA et FDA

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

$0.8 < IC90 < 1.25$

Etude in vivo

*EMA : European Agency for the Evaluation of Medical Product*

*FDA : Food and Drug Administration*

# Pharmacocinétique

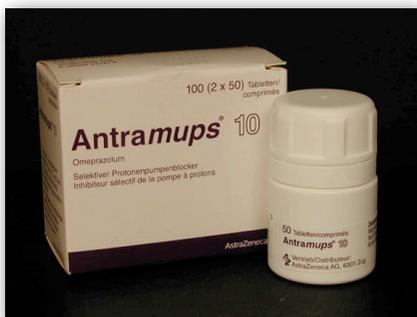


Etude in vivo

Variables	Moy. Gé.	CV	p	MoyG Ratio	IC 90%
<b>C<sub>max</sub> [µg/ml]</b>					
Orale	14.05	22.6%			
SNG	17.69	20.1%	> 0.05 <sup>a</sup>	1.26	(1.04 - 1.53)
<b>T<sub>max</sub> [h]</b>					
Orale	0.41	36.8%			
SNG	0.34	35.4%	> 0.05 <sup>b</sup>		
<b>λ<sub>z</sub> [h<sup>-1</sup>]</b>					
Orale	0.28	13.6%			
SNG	0.26	14.9%	< 0.05 <sup>a</sup>		
<b>t<sub>1/2</sub> [h]</b>					
Orale	2.45	13.6%			
SNG	2.68	14.9%	< 0.05 <sup>a</sup>		
<b>AUC<sub>0-last</sub> [µg/ml·h]</b>					
Orale	36.96	25.4%			
SNG	41.31	20.9%	> 0.05 <sup>a</sup>	1.12	(0.98 - 1.28)
<b>AUC<sub>0-∞</sub> [µg/ml·h]</b>					
Orale	36.96	25.4%			
SNG	41.31	20.9%	> 0.05 <sup>a</sup>	1.12	(0.98 - 1.28)
<b>CL/F [ml/min]</b>					
Orale	450.94	25.4%			
SNG	403.42	20.9%	> 0.05 <sup>a</sup>		

<sup>a</sup> test de *t* pairé sur les moyennes des *ln* des données, <sup>b</sup> test de rangs signé de Wilcoxon

# Pharmacocinétique



Etude in vivo

Variables	Moy. Géo.	CV	p	MoyG Ratio	IC 90%
<b>C<sub>max</sub> [µg/ml]</b>					
Orale	188.99	170.2%			
SNG	234.02	57.2%	> 0.05 <sup>a</sup>	1.24	(0.71 - 2.16)
<b>T<sub>max</sub> [h]</b>					
Orale	1.33	116.3%			
SNG	1.23	74.0%	> 0.05 <sup>b</sup>		
<b>λ<sub>z</sub> [h<sup>-1</sup>]</b>					
Orale	0.29	172.7%			
SNG	0.60	61.9%	< 0.05 <sup>a</sup>		
<b>t<sub>1/2</sub> [h]</b>					
Orale	2.42	172.7%			
SNG	1.16	61.9%	< 0.05 <sup>a</sup>		
<b>AUC<sub>0-last</sub> [ng/ml•h]</b>					
Orale	578.57	172.1%			
SNG	586.94	107.5%	> 0.05 <sup>a</sup>	1.01	(0.64 - 1.61)
<b>AUC<sub>0-∞</sub> [ng/ml•h]</b>					
Orale	578.57	172.1%			
SNG	586.94	107.5%	> 0.05 <sup>a</sup>	1.01	(0.64 - 1.61)
<b>CL/F [ml/min]</b>					
Orale	432.71	371.6%			
SNG	567.91	107.5%	> 0.05 <sup>a</sup>		

<sup>a</sup> test de *t* pairé sur les moyennes des ln des données, <sup>b</sup> test de rangs signé de Wilcoxon

# Pharmacocinétique



Etude in vivo

Variables	Moy. Géo.	CV	p	MoyG Ratio	IC 90%
<b>C<sub>max</sub> [ng/ml]</b>					
Orale	46.04	19.7%			
SNG	55.05	25.3%	< 0.05 <sup>a</sup>	1.20	(1.10 - 1.30)
<b>T<sub>max</sub> [h]</b>					
Orale	1.53	152.0%			
SNG	0.53	160.3%	< 0.05 <sup>b</sup>		
<b>λ<sub>z</sub> [h<sup>-1</sup>]</b>					
Orale	0.02	71.9%			
SNG	0.02	40.3%	> 0.05 <sup>a</sup>		
<b>t<sub>1/2</sub> [h]</b>					
Orale	39.68	71.9%			
SNG	33.31	40.3%	> 0.05 <sup>a</sup>		
<b>AUC<sub>0-last</sub> [ng/ml·h]</b>					
Orale	1340.75	29.9%			
SNG	1198.79	28.1%	< 0.05 <sup>a</sup>	0.89	(0.84 - 0.96)
<b>AUC<sub>0-∞</sub> [ng/ml·h]</b>					
Orale	2500.91	78.0%			
SNG	1855.24	56.0%	< 0.05 <sup>a</sup>	0.74	(0.64 - 0.87)
<b>CL/F [ml/min]</b>					
Orale	19.99	78.0%			
SNG	26.95	56.0%	< 0.05 <sup>a</sup>		

<sup>a</sup> test de t pairé sur les moyennes des ln des données, <sup>b</sup> test de rangs signé de Wilcoxon

# Discussion

---

## Dafalgan<sup>®</sup> effervescent

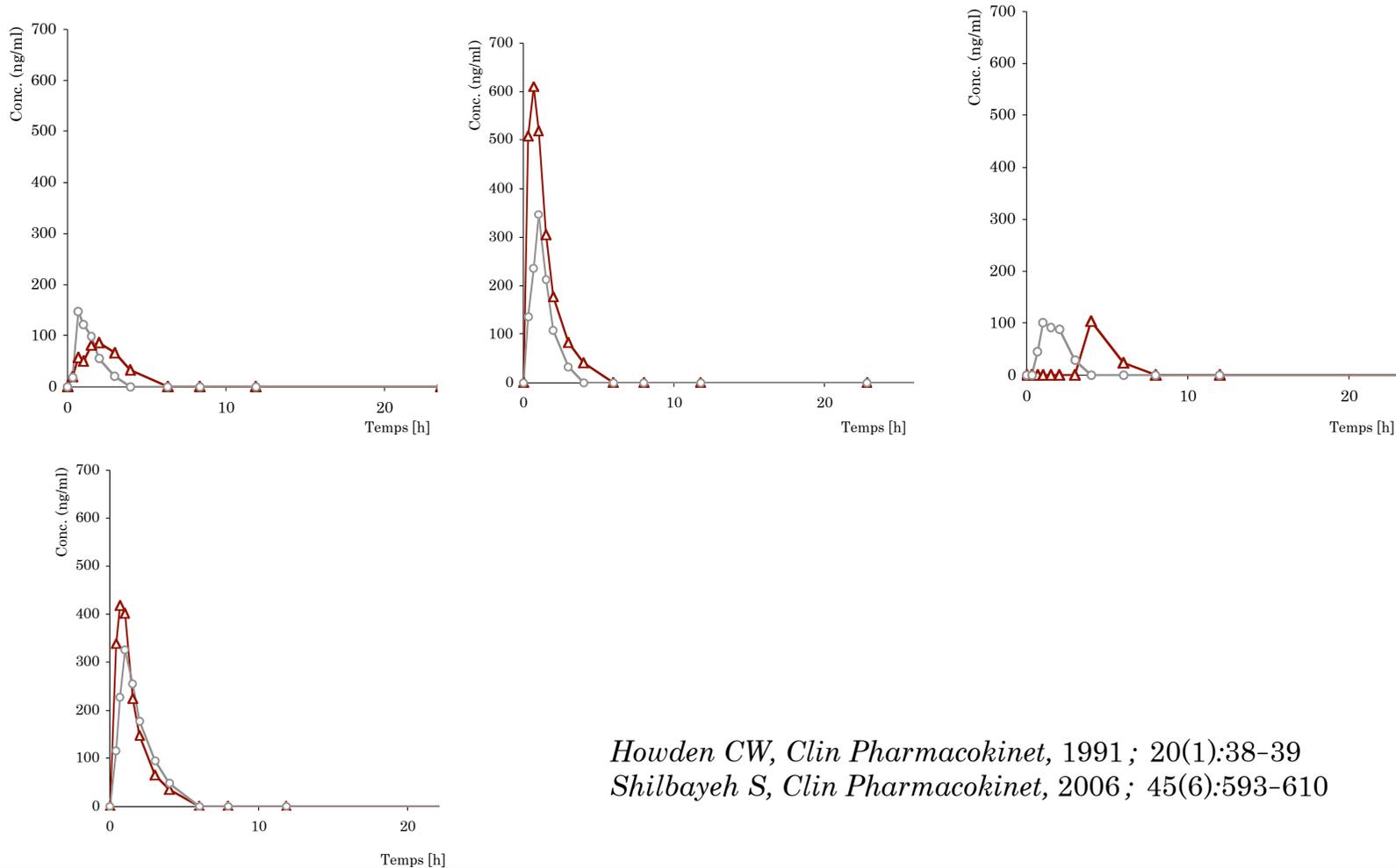
Equivalence des 2 modes d'administration  
Vidange gastrique identique dans les 2 cas

## Lexotanil<sup>®</sup>

Différence d'AUC objectivée, mais  
jugée cliniquement non significative

# Discussion

## Variabilité inter-individuelle



*Howden CW, Clin Pharmacokinet, 1991 ; 20(1):38-39*  
*Shilbayeh S, Clin Pharmacokinet, 2006 ; 45(6):593-610*

# Discussion

---

## Dafalgan<sup>®</sup> effervescent

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

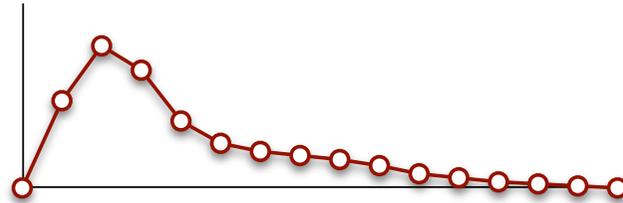
## Antramups<sup>®</sup>

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

## Lexotanil<sup>®</sup>

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

# Perspectives

## L'influence

du mode  
d'administration



de l'état  
pathologique



## Dispositifs

SNG

Volontaire sain

GEP, JEP

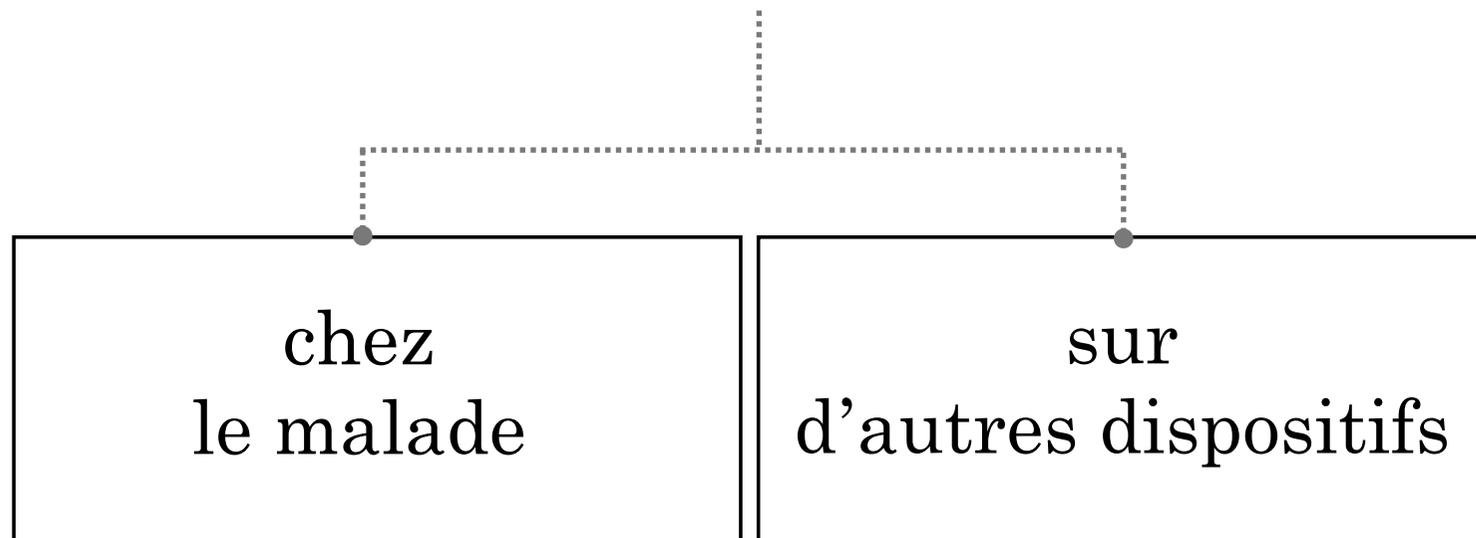
Volontaire sain



# Perspectives

---

## Réaliser une étude



• Etude in vivo

