



Εθνικό και καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο Βιοφαρμακευτικής/Φαρμακοκινητικής

**«ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΥ SALMETEROL
ΣΕ ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΜΑΤΙΚΩΝ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΕΙΣΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ
ΞΗΡΑΣ ΣΚΟΝΗΣ»**

Κωνσταντίνα Σουλελέ,
Φαρμακοποιός, Υποψ. Διδάκτωρ

Περιεχόμενα

- **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**
- **ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**
- **ΜΕΘΟΔΟΙ**
- **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**
- **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Βρογχικό Άσθμα

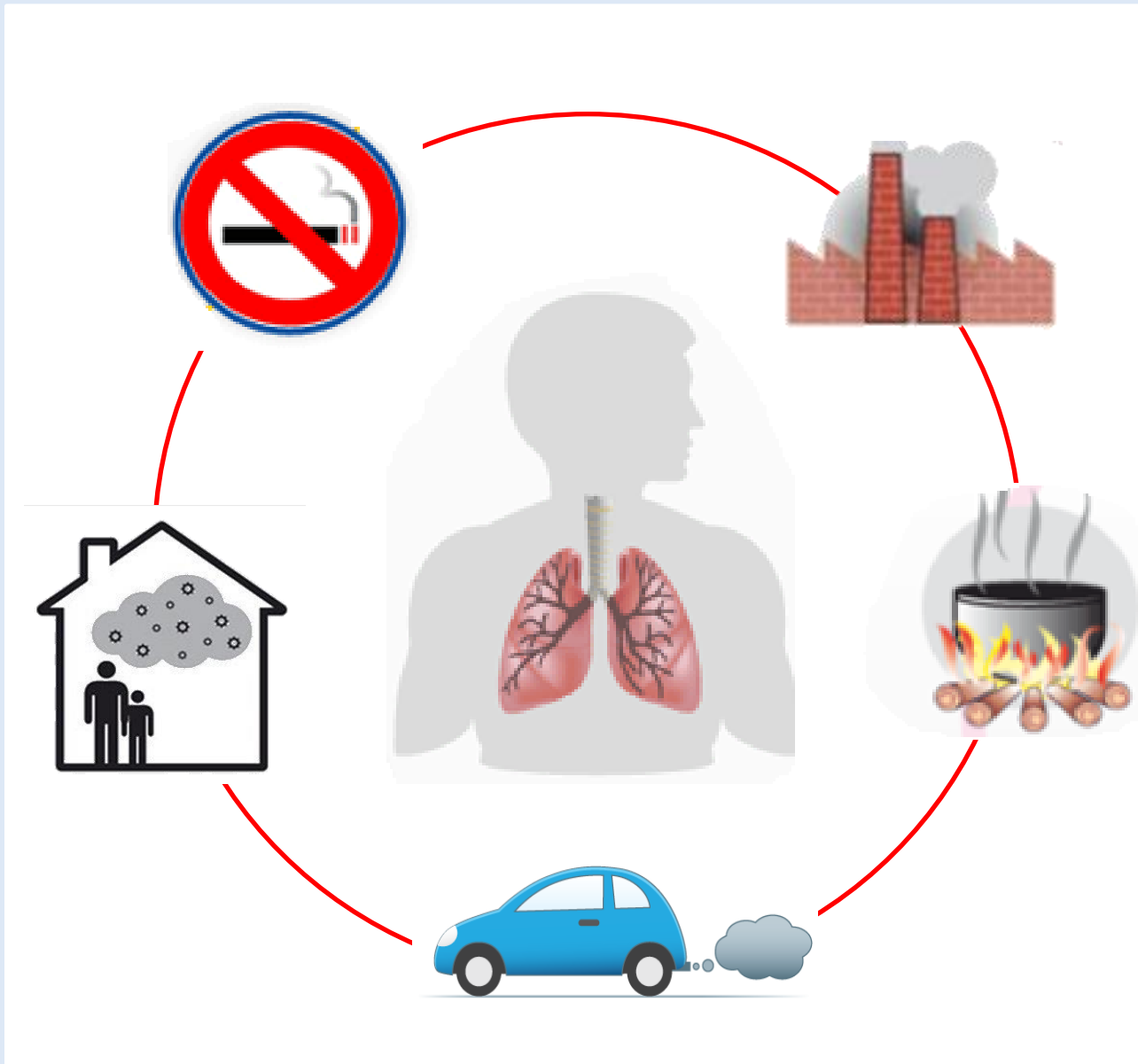
- ❖ Χρόνια φλεγμονώδης πάθηση του αναπνευστικού συστήματος
- ❖ 8.6% του πληθυσμού στην Ελλάδα
- ❖ Στένωση των βρόγχων
- ❖ Συμπτώματα
 - Δύσπνοια
 - Βήχας
 - Συριγμός



Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (Χ.Α.Π.)

- ❖ Ομάδα χρόνιων πνευμονικών παθήσεων (χρόνια βρογχίτιδα και το πνευμονικό εμφύσημα)
- ❖ Προοδευτικός περιορισμό της ροής του αέρα στους βρόγχους
- ❖ 4^η συνηθέστερη αιτία θανάτου παγκοσμίως

Αίτια Χ.Α.Π.



Αίτια Βρογχικού Άσθματος



Αντιμετώπιση Χ.Α.Π και Άσθματος

Μείωση έκθεσης
σε παράγοντες
κινδύνου

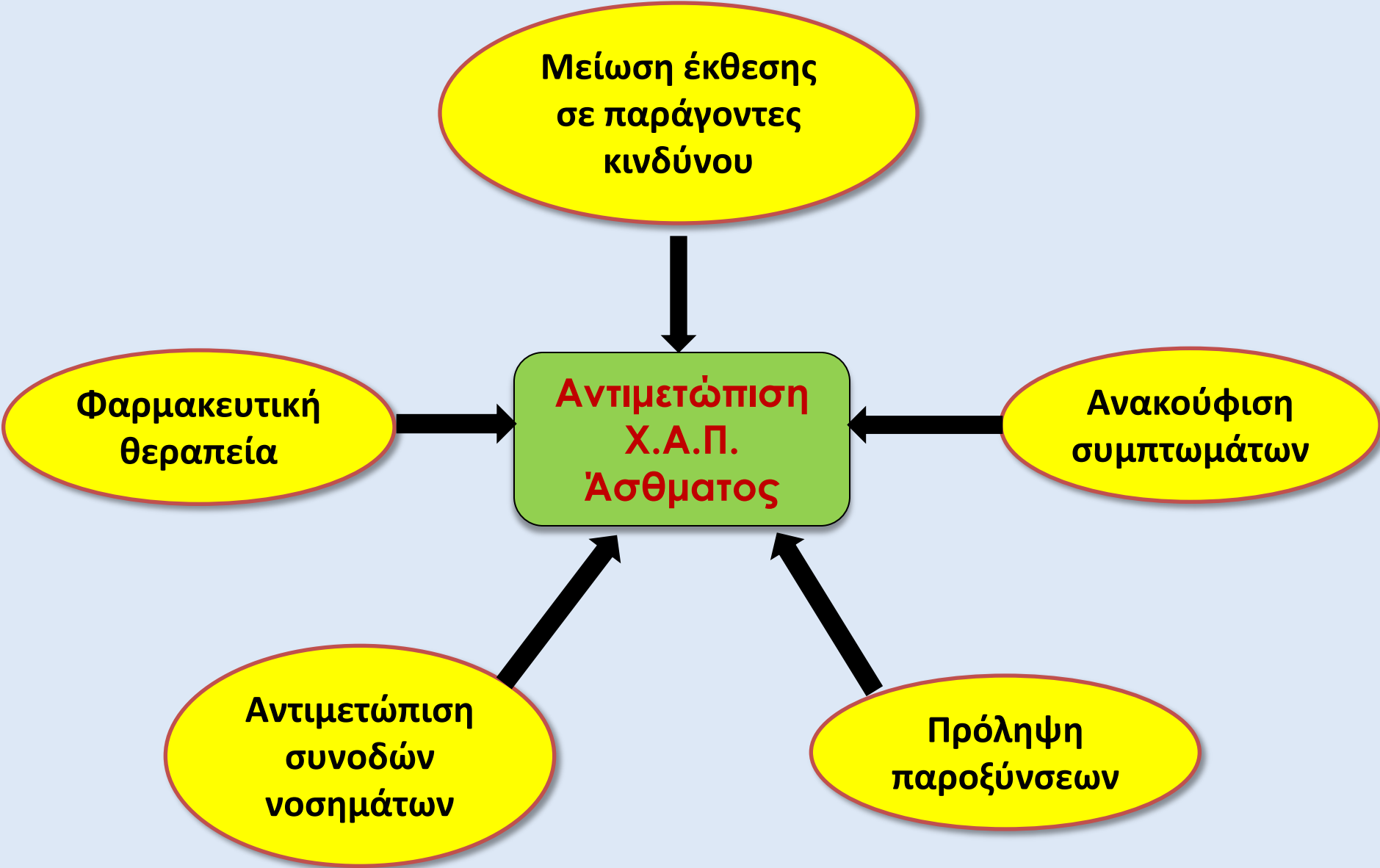
Φαρμακευτική
θεραπεία

Ανακούφιση
συμπτωμάτων

Αντιμετώπιση
Χ.Α.Π.
Άσθματος

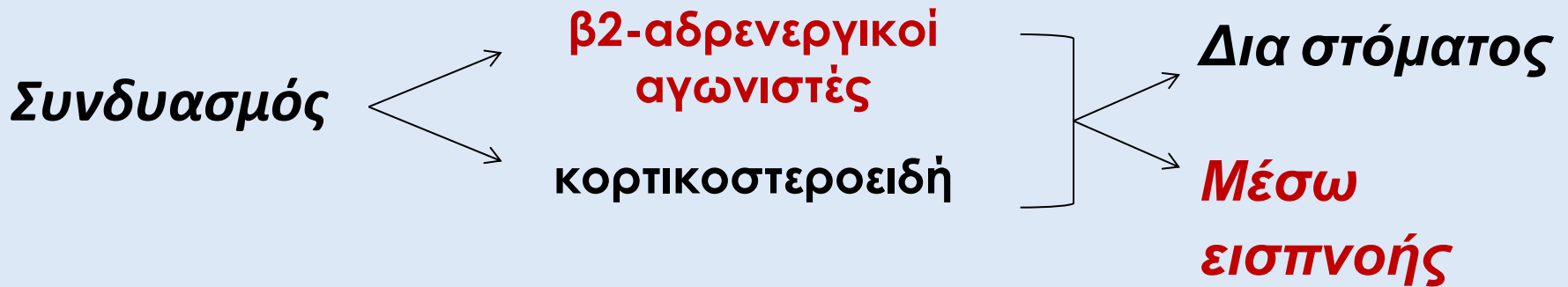
Αντιμετώπιση
συνοδών
νοσημάτων

Πρόληψη
παροξύνσεων



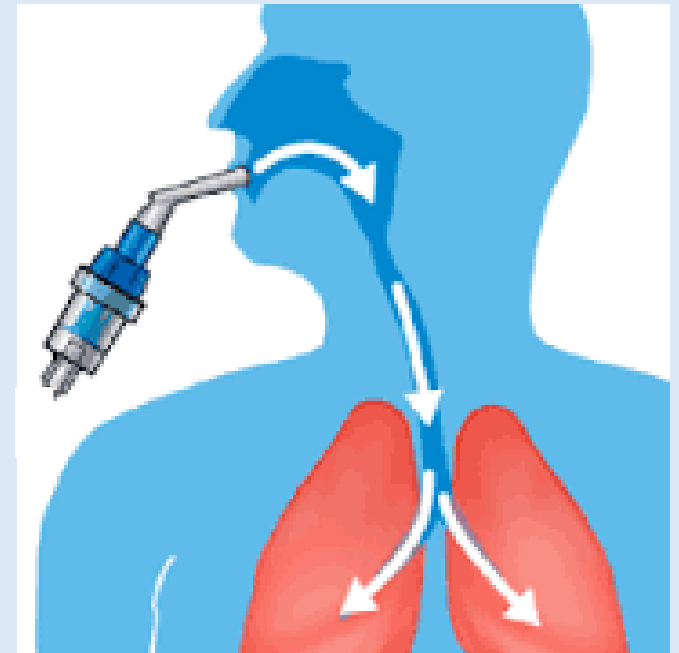
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- *Θεραπεία εκλογής*



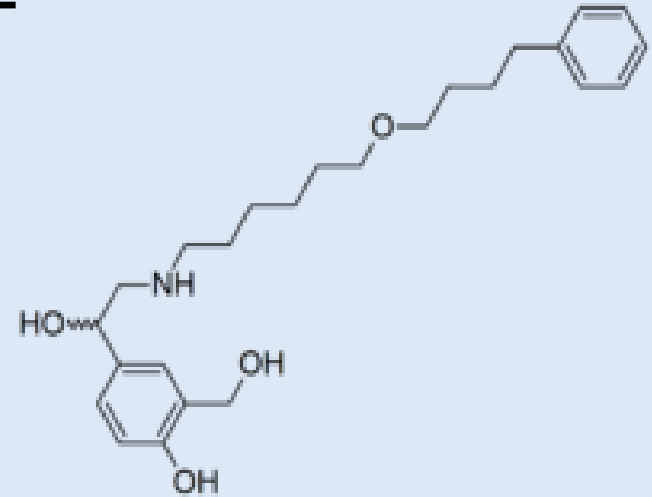
Εισπνεόμενη Θεραπεία

- ✓ *Γρήγορη έναρξη δράσης*
- ✓ *Μείωση δόσης*
- ✓ *Μείωση ανεπιθύμητων ενεργειών*



Salmeterol xifoate

- ❖ Εκλεκτικός β2-αδρενεργικός διεγέρτης
- ❖ Παρατεταμένης δράσης
- ❖ Τοπική βρογχοδιασταλτική δράση



Χορήγηση μέσω εισπνοής —————> **ΕΙΣΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ**

- ❖ **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** πονοκέφαλος, τρόμος, ταχυκαρδία, ίλιγγος
- **Φαρμακοκινητική συμπεριφορά: Περιορισμένες πληροφορίες**

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Διερεύνηση της φαρμακοκινητικής του φαρμάκου Salmeterol μετά από εισπνεόμενη χορήγησή του σε ασθματικούς ασθενείς μέσω δύο διαφορετικών εισπνευστικών συσκευών ξηρής κόνεως



Εντοπισμός παραγόντων που ενδέχεται να επηρεάζουν τη συμπεριφορά του φαρμάκου



Βελτίωση της εισπνεόμενης φαρμακευτικής θεραπείας μέσω βελτιστοποίησης του δοσολογικού σχήματος που χορηγείται σε κάθε ασθενή ξεχωριστά

ΜΕΘΟΔΟΙ

Σχεδιασμός μελέτης

- ❖ Τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη, 2x4 κλινική μελέτη βιοϊσοδυναμίας σε ασθενείς με άσθμα
- ❖ Συνθήκες νηστείας, απουσία ενεργού άνθρακα

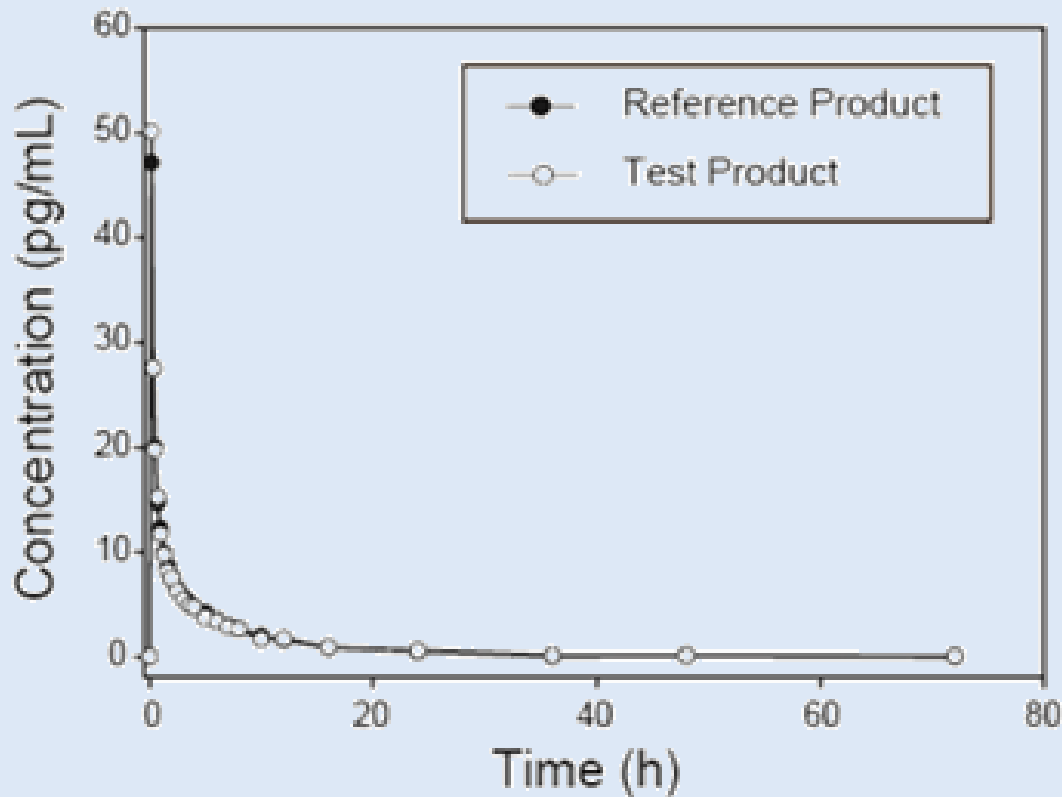


(Seretide Diskus® 250/50 mcg, GSK)
(Reference)

(Rolenium Elpenhaler® 250/50 mcg, ELPEN)
(Test)

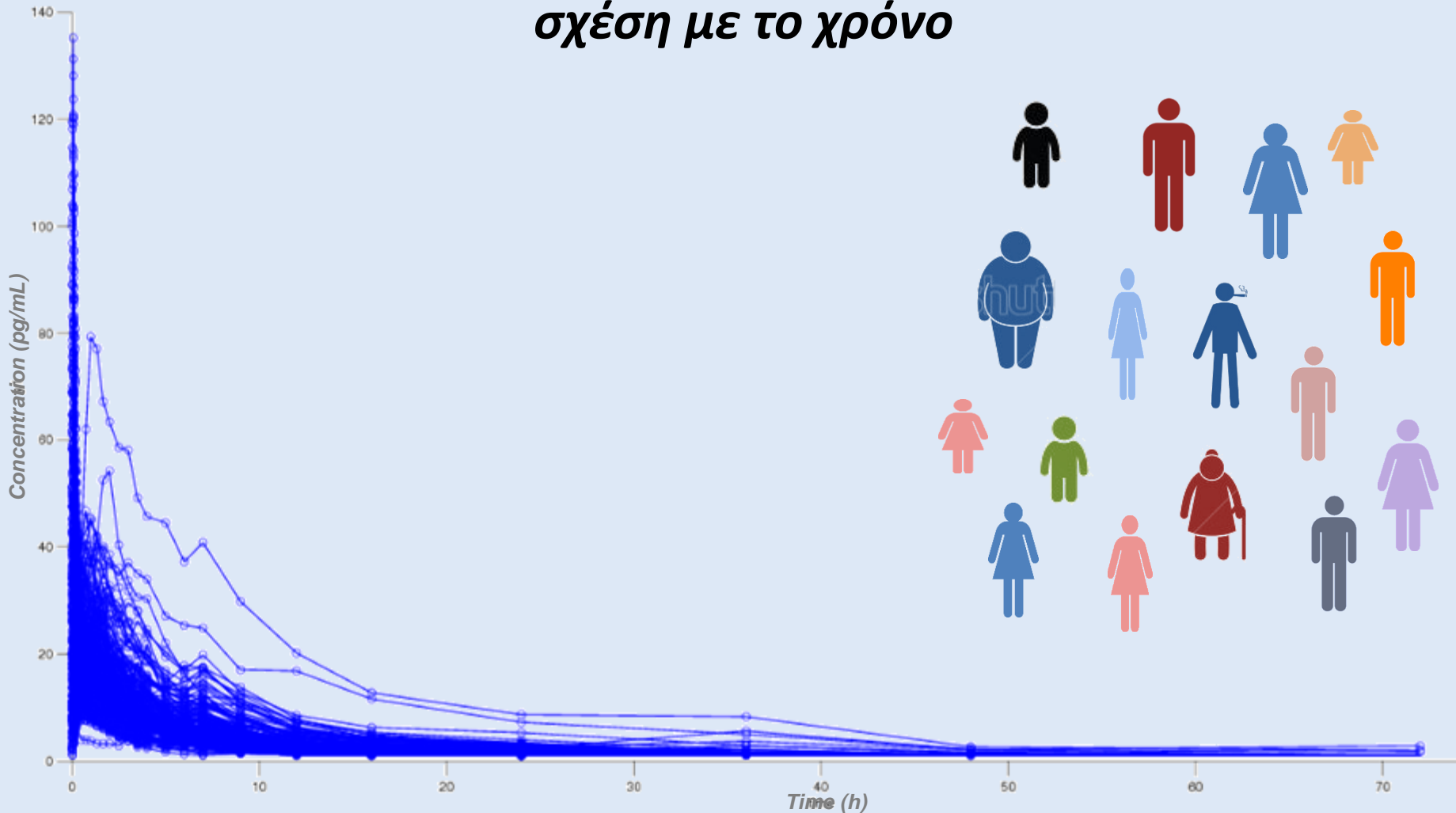
- ❖ 46 ασθενείς προς ανάλυση του φαρμάκου *Salmeterol*
- ❖ Δειγματοληψία: προ χορήγησης, 2, 4, 7, 10, 15, 30, 45 min και 1, 1.33, 1.67, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 16, 24, 36, 48, 72 h
- ❖ Liquid Chromatography / Mass Spectrometry (LC-MS/MS)

Κλασική Φαρμακοκινητική Ανάλυση



- *Μέσες τιμές συγκέντρωσης-χρόνου*
- Μελέτες βιοϊσοδυναμίας

Εξατομικευμένο διάγραμμα συγκέντρωσης σε σχέση με το χρόνο



Χάνεται πολύτιμη πληροφορία!

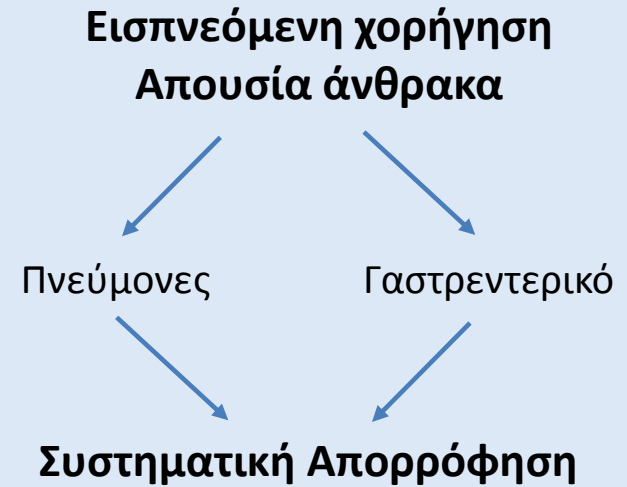
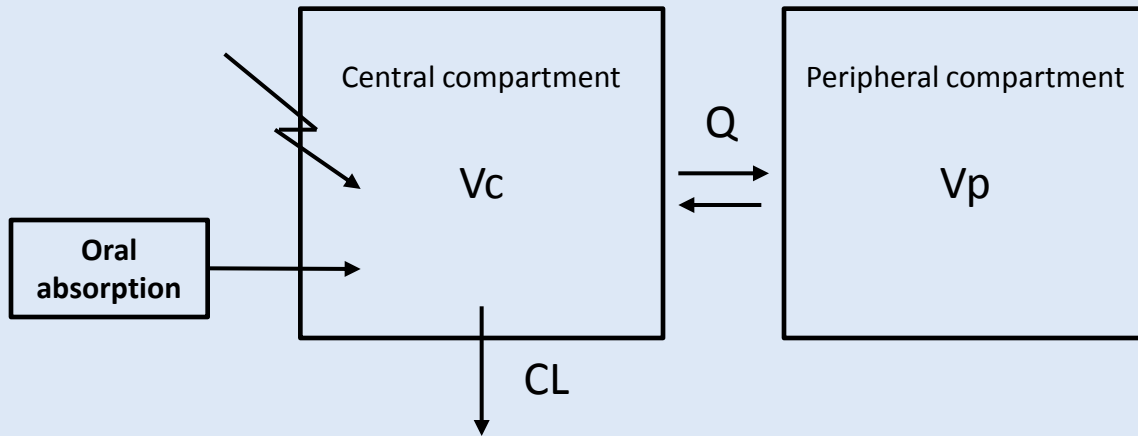
Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική Ανάλυση

- Μελέτη της φαρμακοκινητικής
- Προσδιορισμός μεταβλητότητας
- Επίδραση παραγόντων που συμβάλλουν στη μεταβλητότητα (βάρος, φύλο, ηλικία, ύψος, δείκτης μάζας, χορηγούμενο σκεύασμα)
- Χρήση εξειδικευμένου λογισμικού Monolix®

Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική Ανάλυση

- ✓ Προσδιορισμός ΦΚ μοντέλου
- ✓ Κινητική απορρόφησης και απομάκρυνσης
- ✓ Υπολογισμός ΦΚ παραμέτρων
- ✓ Στατιστικό μοντέλο -> Ποσοτικοποίηση μεταβλητότητας
- ✓ Έλεγχος επίδρασης συμμεταβλητών (βάρος, φύλο, ηλικία, ύψος, δείκτης μάζας, χορηγούμενο σκεύασμα)
- ✓ Έλεγχος αξιοπιστίας του μοντέλου

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



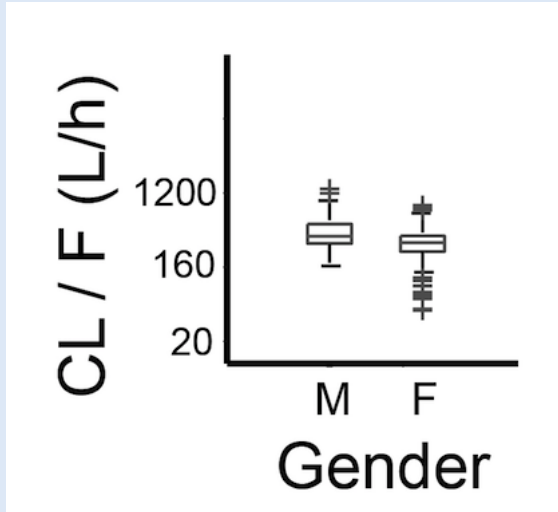
- Δι-διαμερισματικό μοντέλο
- Παράλληλη απορρόφηση
 - ➔ Πνεύμονες: Κινητική ενδοφλέβιας στιγμιαίας χορήγησης
 - ➔ Γαστρεντερικό: Πρωτοταξική κινητική απορρόφησης
- Αναλογικό μοντέλο σφάλματος
- Παρόμοιες τιμές ΦΚ παραμέτρων μεταξύ Reference και Test σκευασμάτων
- Παρόμοιες τιμές ΦΚ παραμέτρων με υγιείς εθελοντές

Φαρμακοκινητικές Παράμετροι *Salmeterol*

Parameter	Mean (RSE%)	BSV% (RSE%)
Ka (h ⁻¹)	0.325 (8)	58.31 (8)
Rpo	0.85 (2)	12.95 (8)
Vc/F (L)	218 (13)	79.81 (12)
Vp/F (L)	2970 (13)	83.60 (5)
Q/F (L/h)	339 (10)	65.96 (8)
CL/F (L/h)	408 (9)	45.41 (10)
Covariates effects		
Gender on CL/F	- 0.309 (34) (p = 0.003)	-
Body weight on Vc/F	0.021 (45) (p = 0.027)	-
Residual error model		
b	0.16 (1)	-

Επίδραση Συμμεταβλητών

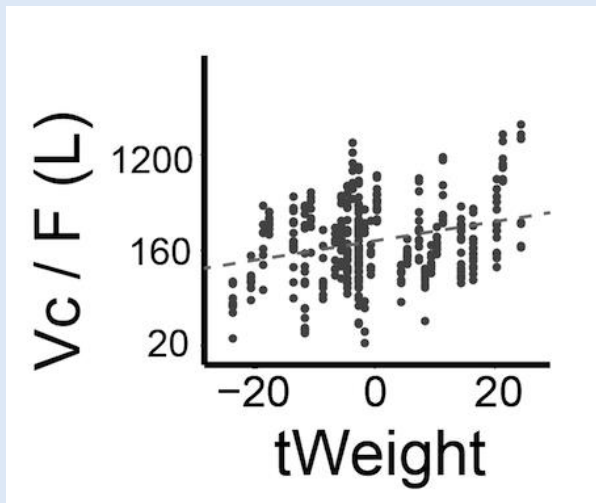
Επίδραση του φύλου στην απομάκρυνση του φαρμάκου



Άνδρες 26% υψηλότερη κάθαρση του φαρμάκου σε σχέση με τις γυναίκες

Υγιείς εθελοντές: Άνδρες 21% υψηλότερη

Επίδραση του βάρους στον όγκο κατανομής

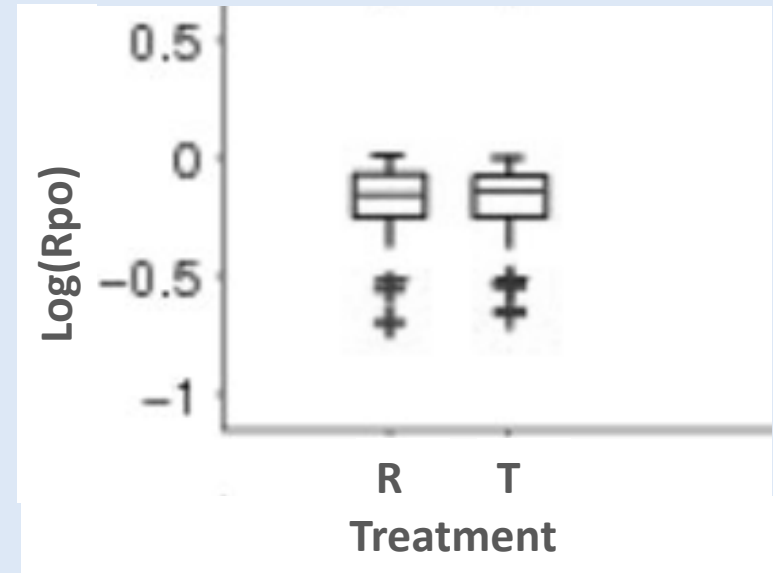
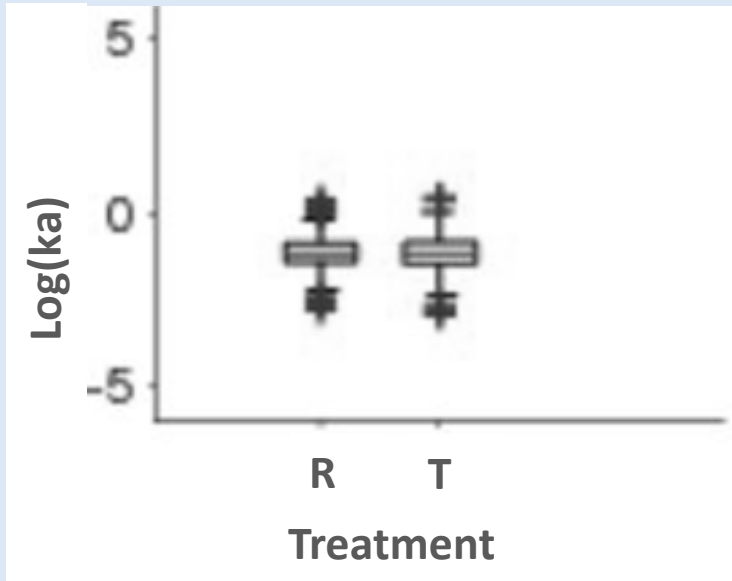


Αύξηση βάρους → Αύξηση όγκου κατανομής

Salmeterol: Υψηλή λιποφιλία

Επίδραση Συμμεταβλητών

Επίδραση του σκευάσματος στην απορρόφηση του φαρμάκου

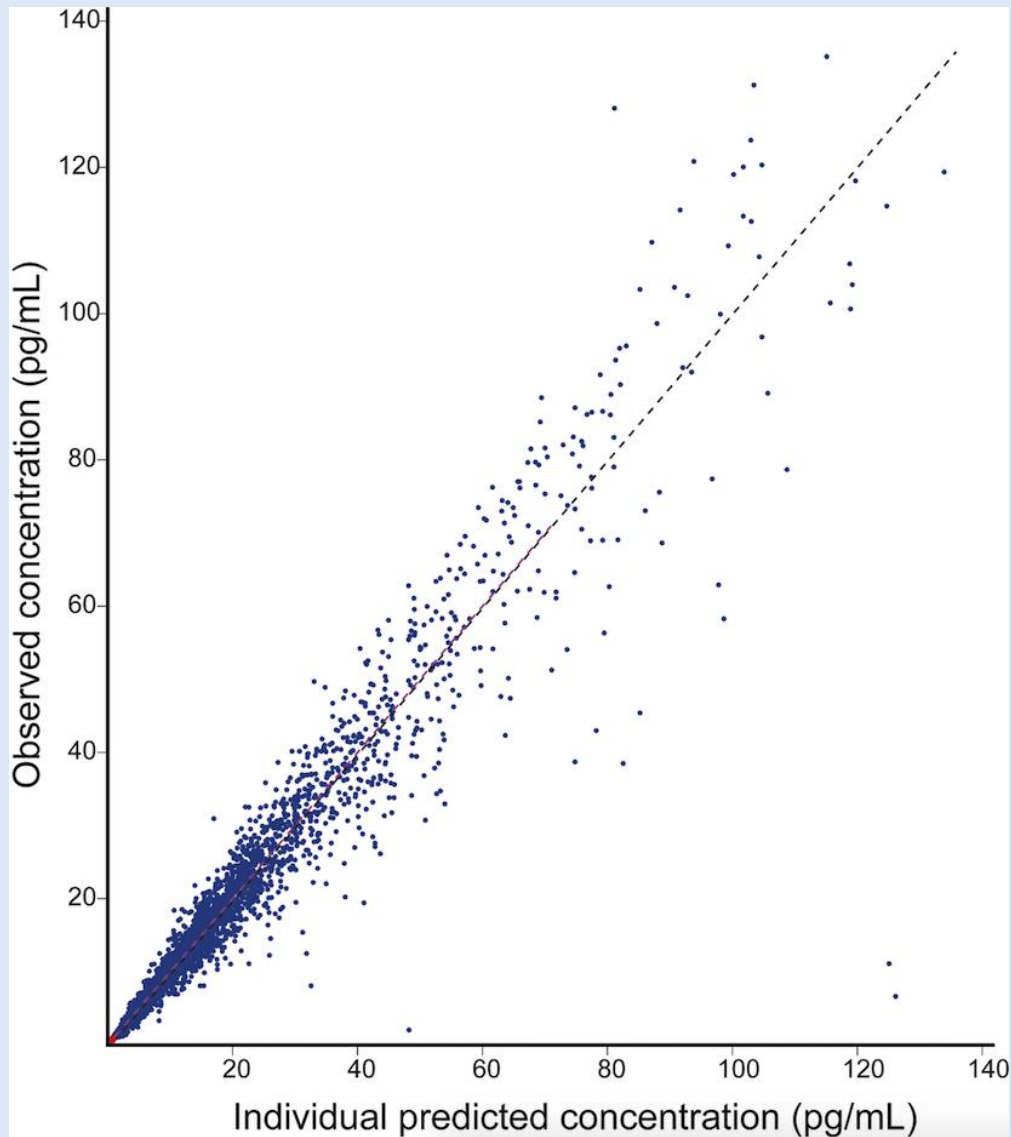


PK Parameter	Treatment
Ka	P = 0.42

PK Parameter	Treatment
Rpo	P = 0.38

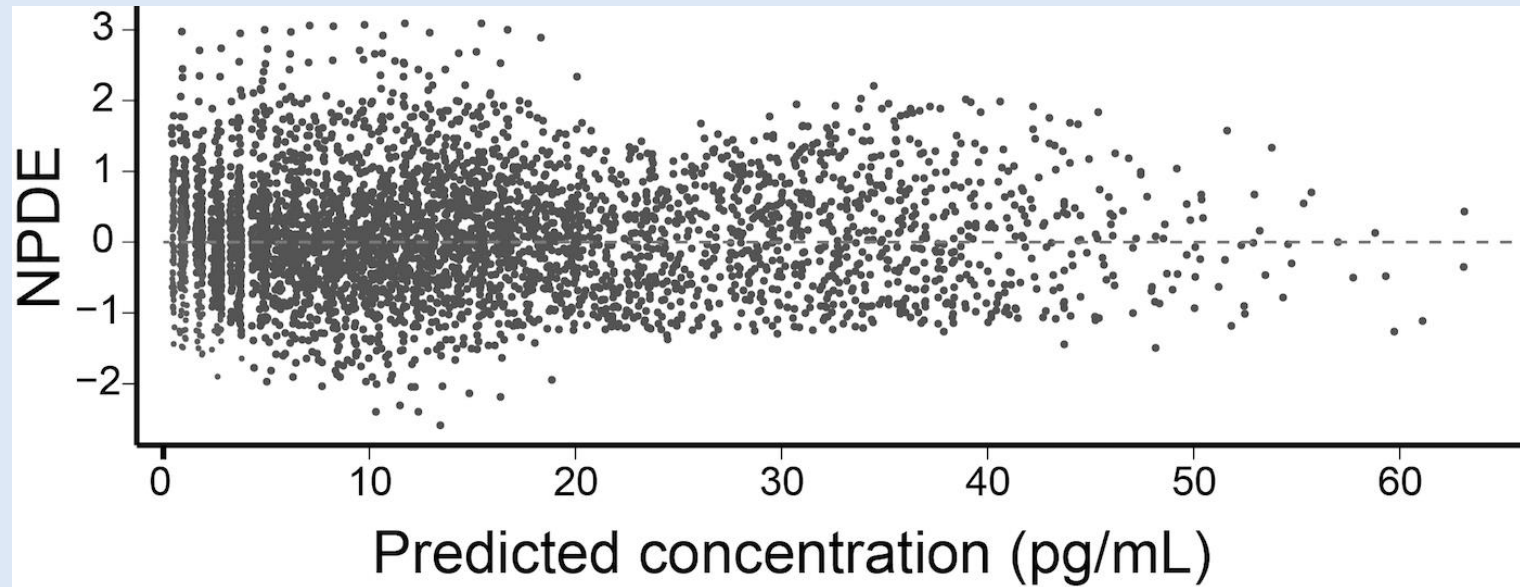
Δεν υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ των 2 σκευασμάτων

Αξιολόγηση Μοντέλου



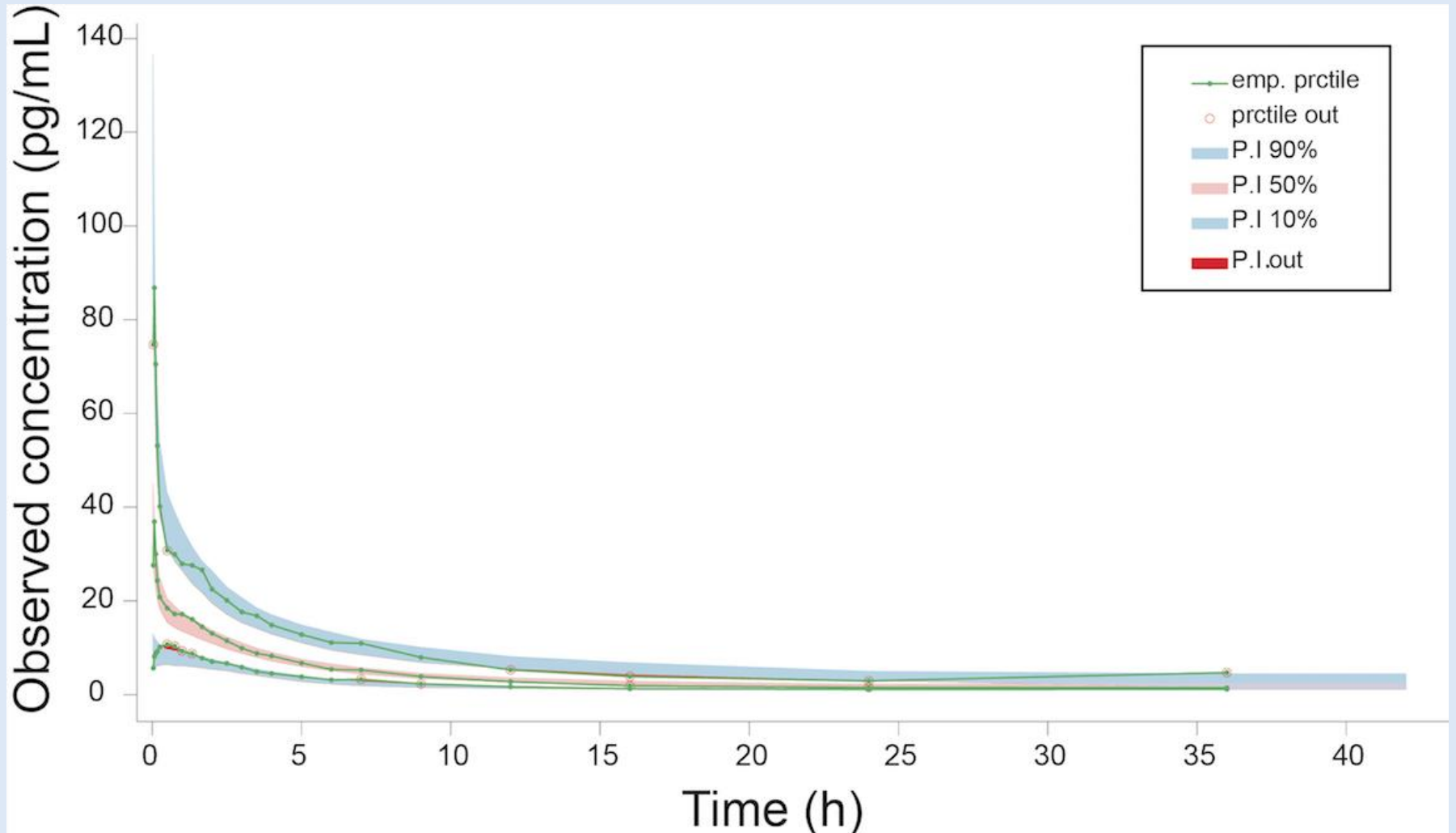
Individual predicted versus observed concentration values.

Αξιολόγηση Μοντέλου



Normalized Prediction Distribution Errors vs Predicted Concentration

Αξιολόγηση Μοντέλου



Visual Predictive Check plot (VPC)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ✓ *Ανάπτυξη πληθυσμιακού ΦΚ μοντέλου για το Salmeterol μετά από εισπνεόμενη χορήγηση σε ασθενείς*
- ✓ *Εύρεση επίδρασης του φύλου στην κάθαρση*
- ✓ *Άνδρες υψηλότερη κάθαρση φαρμάκου σε σχέση με τις γυναίκες*
- ✓ *Πολύτιμο εργαλείο για τον εκ των προτέρων προσδιορισμό της βέλτιστης δόσης για κάθε ασθενή, με βάση τα ατομικά χαρακτηριστικά του*

Ευχαριστίες

- **Παναγιώτης Μαχαίρας**
Ομότιμος Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ
- **Ευάγγελος Καραλής**
Λέκτορας, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ
- **ΕΛΠΕΝ Α.Ε**
- **L. Silvestro, S. Rizea Savu**

Ευχαριστώ πολύ!