

DETERMINATION OF FENTANYL IN HUMAN PLASMA WITH LIQUID PHASE EXTRACTION FOLLOWED BY HPLC METHOD AND ITS APPLICATION TO ANESTHESIA IN CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT STUDY

PITINUCH PIOCHAI 5037611 PYPT/M

M.Sc. in Pharm. (PHARMACEUTICS)

THESIS ADVISORY COMMITTEE: KORBTHAM SATHIRAKUL, Ph.D. (BIOPHARMACEUTICS & PHARMACOKINETICS), SIRILUK CHAMNANVEJ, M.D. (ANESTHESIOLOGY)

ABSTRACT

Although fentanyl has been widely used in cardiac anesthesia, there is limited data on the pharmacokinetic model for assessing the effects of a cardio-pulmonary bypass graft (CPBG). The aim of this study was to determine the fentanyl concentration in human plasma by using the HPLC-UV method. The investigation of population pharmacokinetics of fentanyl in CPB patients developed a simple model for predicting a fentanyl concentration-time profile which correlated with factors during the cardiac surgery.

The developed population pharmacokinetic modeling was applied to determine the optimal dosage regimen for patients during cardio-pulmonary bypass graft (CABG) surgery. The one-compartmental analysis of the data using the WinNonlin<sup>®</sup> program provided the best fit to find initial values of volume of distribution and clearance. The correlation between age, body weight, and dosage regimens was described by the Monolix<sup>®</sup> program. The primary result of the volume of distribution of fentanyl was correlated with the log of body weight in all groups. The population pharmacokinetics of a high dose regimen for volume of distribution and clearance were  $V_d=47.7$  L and  $Cl=0.109$  ml/min, respectively. The pharmacokinetic parameters of fentanyl from this study can be used as basic information for further study in related fields. However, the results were insufficient to explain the pharmacodynamic results of fentanyl, implying the importance of a titrating analgesic to the clinical effect. Thus, a more complete pharmacokinetic parameters model and suitable dosage regimen need more Thai patients' pharmacokinetic/pharmacodynamic data and the method of analysis for lower concentration measurements could be used.

KEY WORDS: FENTANYL / HPLC-UV / CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT STUDY / POPULATION PHARMACOKINETICS

143 pages

การวัดระดับยาเฟentanิลในเลือดมนุษย์ด้วยการสกัดด้วยของเหลวตามด้วย HPLC และการประยุกต์ใช้ในการศึกษาการสลบในผู้ป่วยผ่าตัดบายพาสเส้นเลือดหัวใจ

DETERMINATION OF FENTANYL IN HUMAN PLASMA WITH LIQUID PHASE EXTRACTION FOLLOWED BY HPLC METHOD AND ITS APPLICATION TO ANESTHESIA IN CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT STUDY

ปีติคุณ ผิวชัย 5037611 PYPT/M

ภ.ม. (เภสัชการ)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: กอบรัม สติรกุล, Ph.D. (BIOPHARMACEUTICS & PHARMACOKINETICS), ศิริลักษณ์ ชำนาญเวช, M.D. (ANESTHESIOLOGY)

#### บทคัดย่อ

ถึงแม้ว่ายาเฟentanิลจะมีการใช้อย่างกว้างขวางในการผ่าตัดหัวใจ แต่ยังมีข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ที่จำกัดในคนไข้ที่ผ่าตัดบายพาสเส้นเลือดหัวใจ และการทำนายผลของขนาดยาที่มีต่อคนไข้ยังถูกต้อง วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ คือ การหาปริมาณของยาเฟentanิลในพลาสมาของคนไข้ด้วยวิธีวิเคราะห์ HPLC-UV และทำนายผลของระดับยาเฟentanิลต่อเภสัชจลนศาสตร์ในประชากรจำนวนมาก โดยการใช้แบบจำลองอย่างง่ายในการทำนายความเข้มข้นของยาเฟentanิลในขณะที่ทำการผ่าตัดบายพาสเส้นเลือดหัวใจ และทำนายผลความสัมพันธ์ของเภสัชจลนศาสตร์ของยาต่อปัจจัยต่างๆ ในขณะที่ทำการผ่าตัด ในระดับประชากร

ต้นแบบของเภสัชจลนศาสตร์ในประชากรและขนาดการให้ยาที่ดีที่สุด จะสามารถทำนายผลได้จากกราฟขนาดยาเฟentanิลที่ใช้ในคนไข้ผ่าตัดบายพาสเส้นเลือดหัวใจ โดยใช้รูปแบบ non-compartment with sparse model จากโปรแกรม WinNonlin<sup>®</sup> ได้นำมาใช้ในการหาค่าเริ่มต้นของปริมาตรการกระจายยาในร่างกายกับ ค่าการกำจัดยาออกจากร่างกาย ตามด้วยโปรแกรม Monolix<sup>®</sup> ที่ใช้ในการหาความสัมพันธ์ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์กับ อายุ, น้ำหนักตัว และขนาดยาต่างๆที่ให้กับผู้ป่วย ผลจากการศึกษานี้พบว่า น้ำหนักตัวของผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับเภสัชจลนศาสตร์ของระดับยาเฟentanิล ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรที่ได้รับยาในขนาดสูง พบว่า มีปริมาตรการกระจายตัวของยา เท่ากับ 47.7 ลิตร และ ค่าการกำจัดยาออกจากร่างกาย เท่ากับ 0.109 มล.ต่อนาที ตามลำดับ ซึ่งตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเฟentanิลจากการศึกษานี้ สามารถใช้เป็นพื้นฐานสำหรับการศึกษาอื่นที่เกี่ยวข้อง อย่างไรก็ตามผลการทดลองนี้ยังไม่สมบูรณ์ในส่วนของผลด้านเภสัชพลศาสตร์ ซึ่งมีความสำคัญในการทำนายผลทางคลินิก ดังนั้นสมการตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สมบูรณ์กับขนาดยาที่เหมาะสม จึงต้องการข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์จากผู้ป่วยไทยที่มากกว่านี้ และต้องการวิธีวิเคราะห์ที่สามารถวัดความเข้มข้นของเฟentanิลในระดับที่ต่ำกว่านี้ จึงจะทำนายผลความสัมพันธ์ของเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ของยาเฟentanิลในร่างกายผู้ป่วยที่กำลังผ่าตัดบายพาสเส้นเลือดหัวใจได้