

Mgr Agnieszka Jasiocka-Mikołajczyk

Opracowanie i walidacja metody oznaczania tigecykliny oraz farmakokinetyka tego leku u indyków

Streszczenie

Tigecyklina jest najnowszym antybiotykiem z grupy tetracyklin a jednocześnie pierwszą glicylocykliną zarejestrowaną do leczenia zakażeń bakteryjnych u ludzi. Brak danych na temat farmakokinetyki tego leku u ptaków stanowi istotną lukę w wiedzy. Dlatego celem niniejszej rozprawy było określenie właściwości farmakokinetycznych tigecykliny u indyków po jej zastosowaniu drogą dożylną (grupa IV), domięśniową (grupa IM), podskórną (grupa SC) oraz doustną (grupa PO). W związku z brakiem metody oznaczania tigecykliny w osoczu ptaków, kolejnym celem niniejszych badań było opracowanie selektywnej, dokładnej i precyzyjnej metody oznaczania tigecykliny w osoczu indyków przy użyciu wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (HPLC-MS/MS). Ptaki podzielono na cztery w/w grupy doświadczalne, którym podawano lek w jednorazowej dawce 10 mg/kg masy ciała (m.c.). Przygotowanie próbki do badań opierało się o denaturację białka oraz ekstrakcję typu ciecz-ciecz przy użyciu 1,2-dichloroetanu. Rozdział chromatograficzny tigecykliny i minocykliny [stanowiącej standard wewnętrzny (IS)] przeprowadzono na kolumnie Atlantis T3 przy użyciu elucji gradientowej. Detekcję tigecykliny i IS prowadzono przy ustawieniach stosunku masy do ładunku 293,60 m/z → 257,10 m/z dla tigecykliny oraz 458,00 m/z → 441,20 m/z dla IS. Nowoopracowaną metodę poddano procesowi pełnej walidacji w zakresie selektywności, liniowości, limitu detekcji, oznaczenia granicy oznaczalności, dokładności i precyzji, a ponadto odzysku, przenoszenia i stabilności tigecykliny oraz efektu matrycy. Wszystkie parametry walidacyjne spełniły

wymagane kryteria akceptacji. Średnie stężenie tigecykliny po podaniu IV było istotnie wyższe niż po podaniu pozanaczyniowym. Nie zanotowano istotnych różnic między stężeniami leku podawanego IM oraz SC. Biodostępność tigecykliny po podaniu IM, SC i PO wynosiła odpowiednio $32,59 \pm 5,99\%$, $34,91 \pm 9,62\%$ i $0,97 \pm 0,57\%$. Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) wynosił: po podaniu IV $23,49 \pm 6,51$ godz., po podaniu IM $25,42 \pm 4,42$ godz., po podaniu SC $26,62 \pm 5,19$ godz., zaś po podaniu PO $2,26 \pm 0,74$ godz. Wartość średniego czasu przebywania leku w ustroju (MRT) po podaniu IV, IM, SC i PO wynosiła odpowiednio $7,92 \pm 1,41$ godz., $19,62 \pm 2,82$ godz., $17,55 \pm 2,59$ godz. i $2,31 \pm 0,43$ godz. Z kolei wartość objętości dystrybucji ($Vd_{(area,0-t)}$) wynosiła: po podaniu IV $14,85 \pm 5,71$ l/kg, po podaniu IM $14,68 \pm 2,56$ l/kg, po podaniu SC $15,37 \pm 3,00$ l/kg, zaś po podaniu PO $1,31 \pm 0,43$ l/kg. Z racji tego, że tigecyklina wchłania się w śladowym stopniu z przewodu pokarmowego indyków, podana doustnie mogłaby znaleźć zastosowanie kliniczne u drobiu jedynie w przypadku leczenia zakażeń przewodu pokarmowego. Długi $t_{1/2\beta}$ oraz MRT, jak również duża $Vd_{(area,0-t)}$ osiągnięte po podaniu parenteralnym pozwalają zakwalifikować tigecyklinę, jako antybiotyk długodziałający. W oparciu o ustalone właściwości farmakokinetyczne tigecykliny i dane dotyczące wartości MIC_{90} dla tego antybiotyku, wykazano, że tigecyklina podawana parenteralnie w dawce 10 mg/kg m.c. osiąga stężenia terapeutyczne w osoczu indyków wobec wielu patogenów odpowiedzialnych za wywoływanie zakażeń bakteryjnych u tego gatunku.