

S. Berthouzoz^{1,2}, M. Berger¹, MC Grouzmann¹, A. Pannatier^{1,2}

¹Service de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), 1011 Lausanne-CH ; ²Section des sciences pharmaceutiques, université de Genève, université de Lausanne, Genève -CH

Introduction et objectifs

L'utilisation d'amiodarone (AM) aux soins intensifs est un processus à haut risque ; en effet sa marge thérapeutique est étroite et un surdosage peut être fatal. Dans la pratique quotidienne, l'infirmière doit casser quatre ampoules, prélever le tout et y ajouter 36 ml de glucose 5% afin d'obtenir des seringues de 48 ml à une concentration de 12.5 mg/ml. Le but de ce travail était d'évaluer la possibilité de développer une forme prête à l'emploi en fioles et d'en déterminer la stabilité sur une année. Celle-ci est en cours et les premiers résultats à quatre mois sont présentés ici.

Méthode

- Optimisation et validation de la méthode analytique
- Tests préliminaires de 12 formulations sur 1 mois
- Choix de 2 formulations (F1 et F3)
- Fabrication de 3 lots de 35 fioles pour F1 et F3
- Dosage par HPLC à J0, J30, J60, J120, J180 et J360
- Mesure du pH et de l'osmolalité aux mêmes intervalles
- Test de stérilité, dosage des endotoxines et comptage des particules à J0, J180 et J360

Tableau 1 : paramètres de la méthode HPLC

Colonne	Chromolith performance RP-18 ^e avec précolonne RP-18 ^e
Tampon	3.61 g de dihydrogénophosphate de potassium + 4.0 ml de triéthylamine ad 1000.0 ml d'eau ; pH ajusté à 2.5 avec de l'acide phosphorique 85%
Phase mobile	Tampon – Acétonitrile (50 : 50)
Débit	1.5 ml/min
Température	55°C
Détection	DAD 240 nm
Volume d'injection	20 µl

Tableau 2 : Formulations évaluées lors des tests préliminaires sur 1 mois

	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12
Avec polysorbate 80	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Sans polysorbate	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Azote 30min	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-
Azote 60min	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+
Pas de stabilisation	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Stabilisation 1h à 70°C	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
Stabilisation 15 m in à 60°C	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+

Commentaires :

Le polysorbate aide à la dissolution de l'AM

L'AM étant sensible à l'oxygène, un barbotage à l'azote est nécessaire

Afin d'empêcher l'AM de précipiter si la température descend en dessous de 20°C, une stabilisation par la chaleur est effectuée

Résultats

Figure 1 : résultats des dosages par HPLC de l'amiodarone 12.5 mg/ml dans du glucose 5% à 120 jours

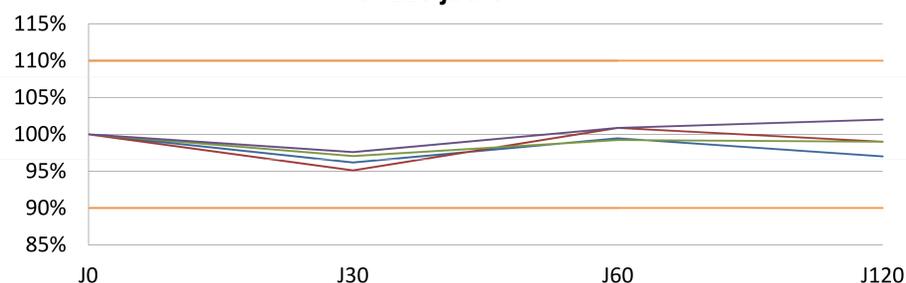


Figure 2 : évolution du pH de l'amiodarone 12.5 mg/ml dans du glucose 5% de J0 à J120

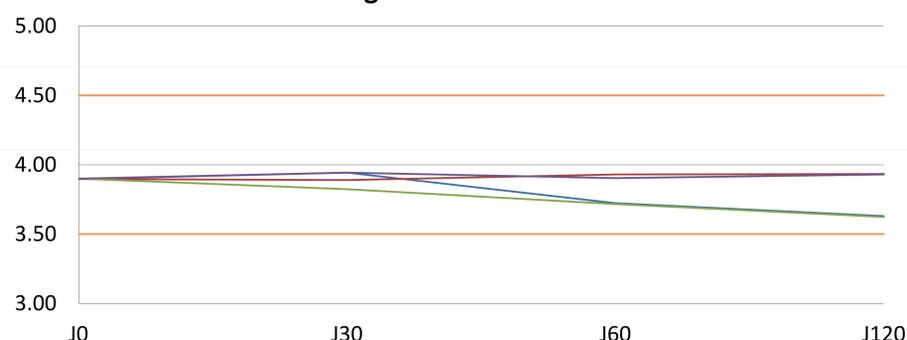
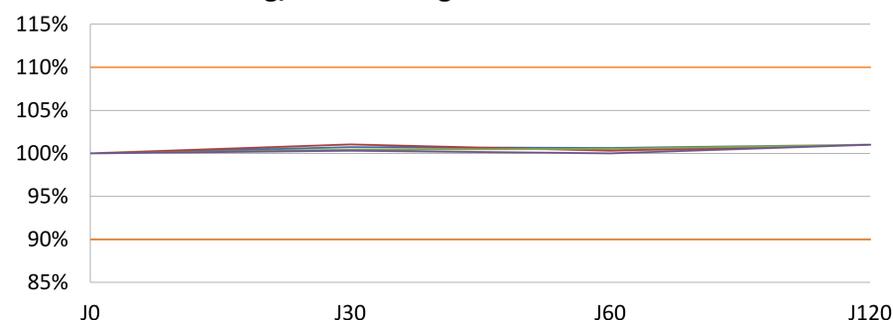


Figure 3 : évolution de l'osmolalité de l'amiodarone 12.5 mg/ml dans du glucose 5% de J0 à J120



Légende des 3 figures :

- Sans stabilisation finale à la chaleur, conservation à 30°C (moyenne des 3 lots)
- Sans stabilisation finale à la chaleur, conservation à 5°C (moyenne des 3 lots)
- Avec stabilisation à la chaleur, conservation à 30°C (moyenne des 3 lots)
- Avec stabilisation à la chaleur, conservation à 5°C (moyenne des 3 lots)
- Llimites

Discussion - conclusion

A quatre mois, les valeurs se trouvent toutes dans les limites d'acceptation. On observe toutefois une diminution du pH à J60 sur les lots stockés à 30°C. De plus, à J120, un pic de dégradation est visible sur les chromatogrammes pour ces mêmes lots. Ceux stockés à 5°C sont stables au cours du temps. La stabilisation finale par la chaleur ne semble pas avoir d'influence. Les tests de stérilité ainsi que le comptage des particules à J0 étaient conformes. Le dosage des endotoxines est en cours de développement. Tous les lots sont stables sur quatre mois mais une conservation au frigo est recommandée. L'étude se poursuit sur un an.