



UNIVERSITÉ DE GENÈVE



TRAVAIL DE DIPLÔME

ETUDE DE STABILITE DES SOLUTIONS INJECTABLES D'AMIODARONE

Présenté le 8 juillet 2003

Par Noémie Marcoz

Supervision

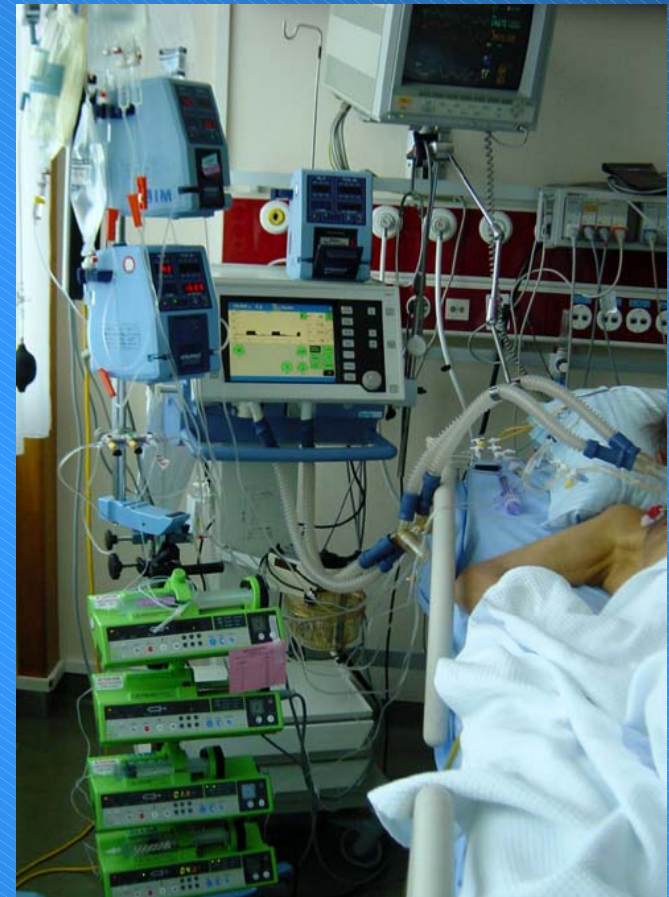
Dr Bonnabry, PD

PLAN de l'EXPOSE

- Présentation des SIM
- Généralités
- Objectifs du travail
- Méthodes
- Résultats et discussions
- Conclusion, guidelines et perspectives

SOINS INTENSIFS DE MEDECINE (1)

- Service de soins spécialisés avec surveillance constante
- Patients avec plusieurs organes vitaux défaillants, urgence
- Technologie complexe avec des moyens de suppléance



SIM

SOINS INTENSIFS DE MEDECINE (2)

- 14 médecins
- 114 infirmières (1/3 spécialisé en SI)

⇒ Grande équipe à gérer

⇒ Suivi de l'information nécessaire

- 18 lits



SIM

SOINS INTENSIFS DE MEDECINE (3)

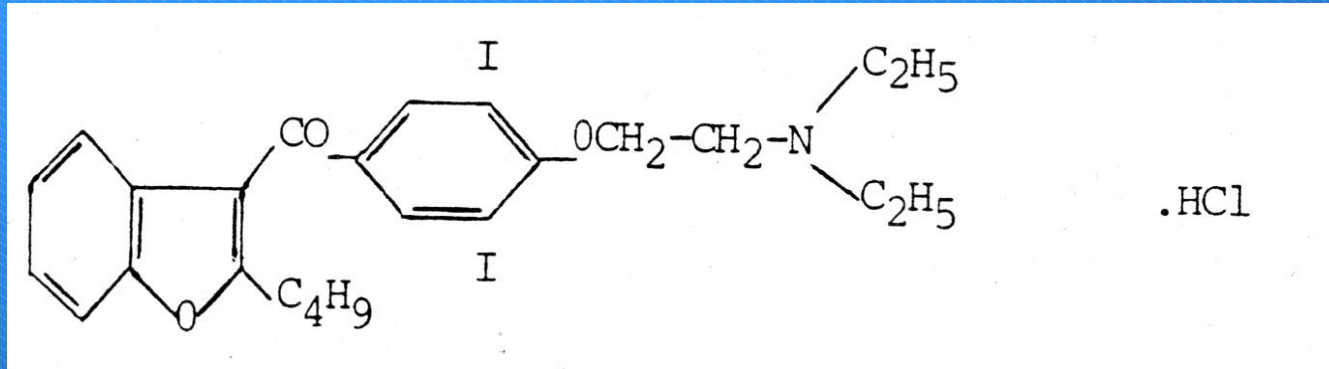
- Rôle du pharmacien aux SIM: assistance pharmaceutique
- Utilité directe du travail de diplôme:
= fruit d'une demande émanant de la collaboration
entre pharmaciens et infirmiers du service



SIM

GENERALITES (1)

- Substance: chlorhydrate d'amiodarone = Cordarone®



Amine tertiaire $pK_a = 9,4$

$\text{Log } D = 5,49$

GENERALITES (2)

- Technique: HPLC en phase inverse

Colonne: C18 Nucléodur gravity (125×4) 5μ

Phase mobile: ACN / tampon phosphate 26,5 mM, pH =2,5
(50.0 : 50)

Débit: 1,5 ml/min

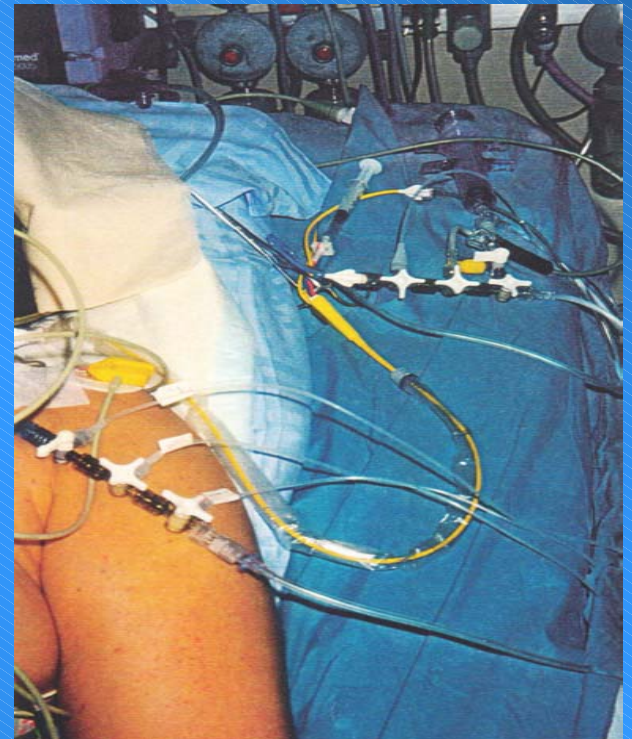
Détection: 206 nm

GENERALITES (3)

■ Incompatibilités physico-chimiques:

➤ Définitions

➤ Conséquences

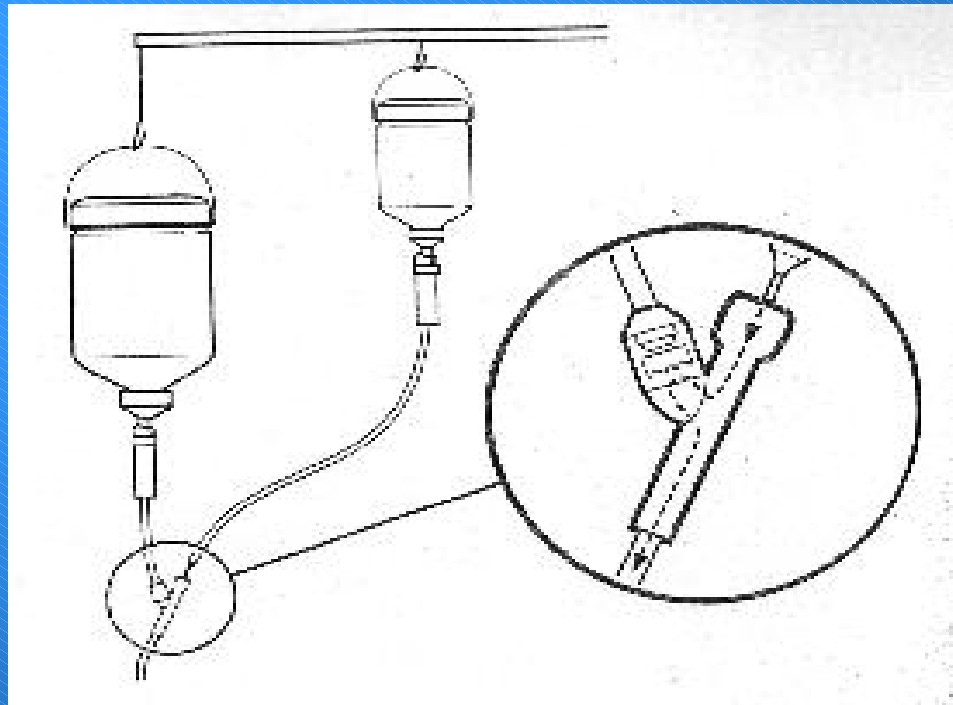


SIM

GENERALITES (4)

Partie 3

Injection en Y:



OBJECTIFS

- Seringues prêtes à l'emploi à 50mg/ml pour i.v.d
- Seringues diluées pour perfusion continue
- Incompatibilités physico-chimiques avec 7 médicaments

METHODES (1)

Méthode analytique

- Mise au point: phase mobile, débit, spécificité, détection..
- Validation: 3 jours
- Robustesse: 3 paramètres changeant

METHODES (2)

Partie 1

Stockage:

A	B	C
Lumière	Frigo	Abri lumière, T° amb.

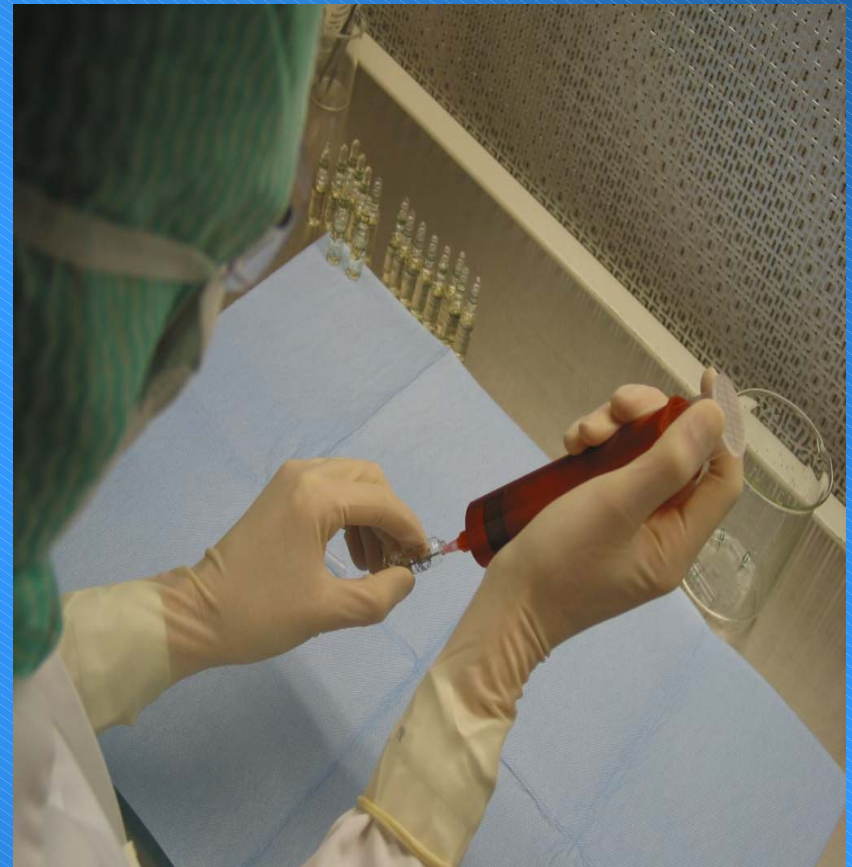
Seringues: vol. = 6 ml , conc. = 50 mg/ml

Dosages et observations : t=0, 1, 2, 4, 7, 14, 21, 30, 60, 90, 180j.

CONFECTION ASEPTIQUE (1)



Laboratoire de contrôle qualité



CONFECTION ASEPTIQUE (2)



Laboratoire de contrôle qualité

CONFECTION ASEPTIQUE (3)



Laboratoire de contrôle qualité



METHODES (3)

Partie 2

Stockage:

D	E	F
Lumière	Frigo	Abri lumière, T° amb.

Dosages et observations: t=0, 8, 24, 48h.

**Concentration
des seringues
(mg/ml)**

0.6

5

9.375

12.5

18.75

25

METHODES (4)

Partie 3

7 médicaments, 9 mélanges

	Cordarone®
Série A	0.6 mg/ml
Série B	25 mg/ml

Observations: t=0, 5', 30', 60', 24h

PA	Spécialité®
nitroglycérine	Perlinganit
insuline	Actrapid
KCl	KCl Braun
noradrénaline	Artérenol
dobutamine	Dobutrex
midazolam	Dormicum
fentanyl	Fentanyl HUG

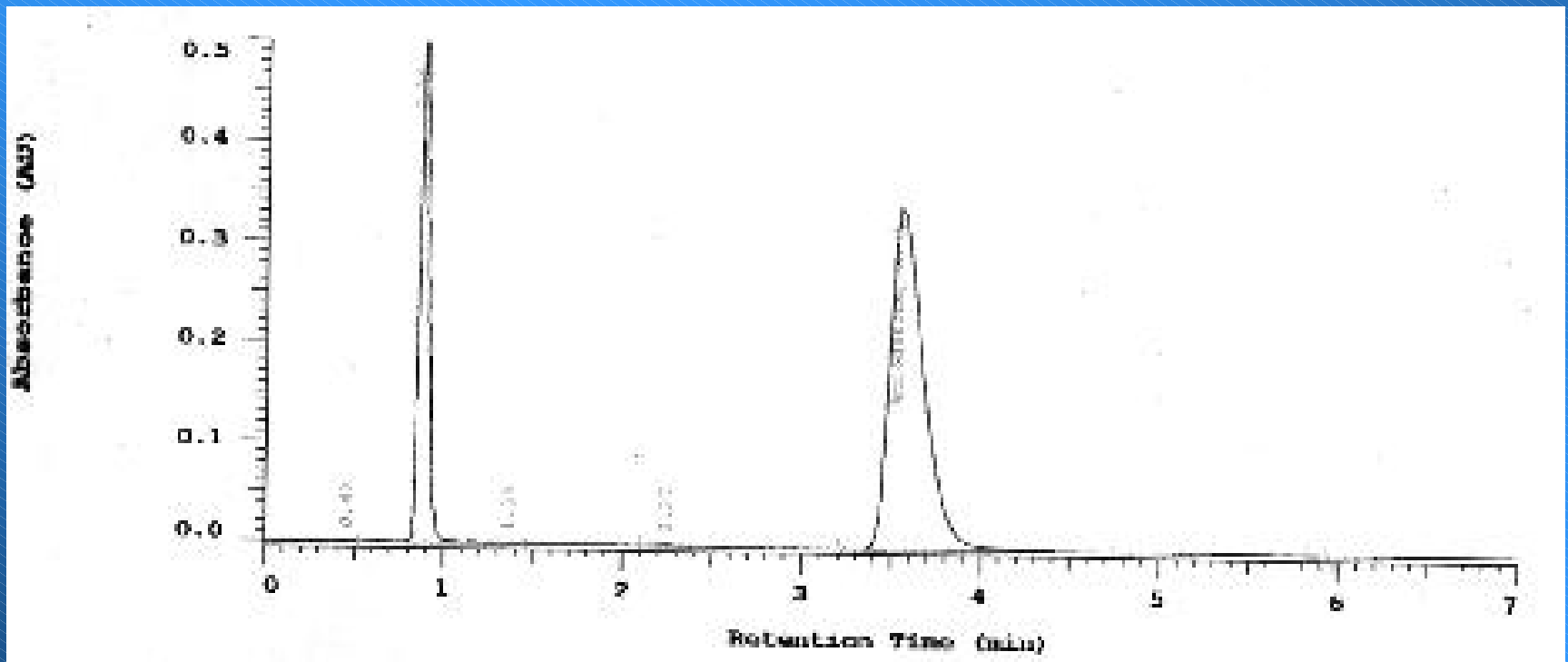
RESULTATS et DISCUSSION (1)

Méthode analytique

- Validation: Linéarité, exactitude \Rightarrow OK
Fidélité \Rightarrow effet jour
- Robustesse: Acétonitrile \Rightarrow 50.0 %

RESULTATS et DISCUSSION (2)

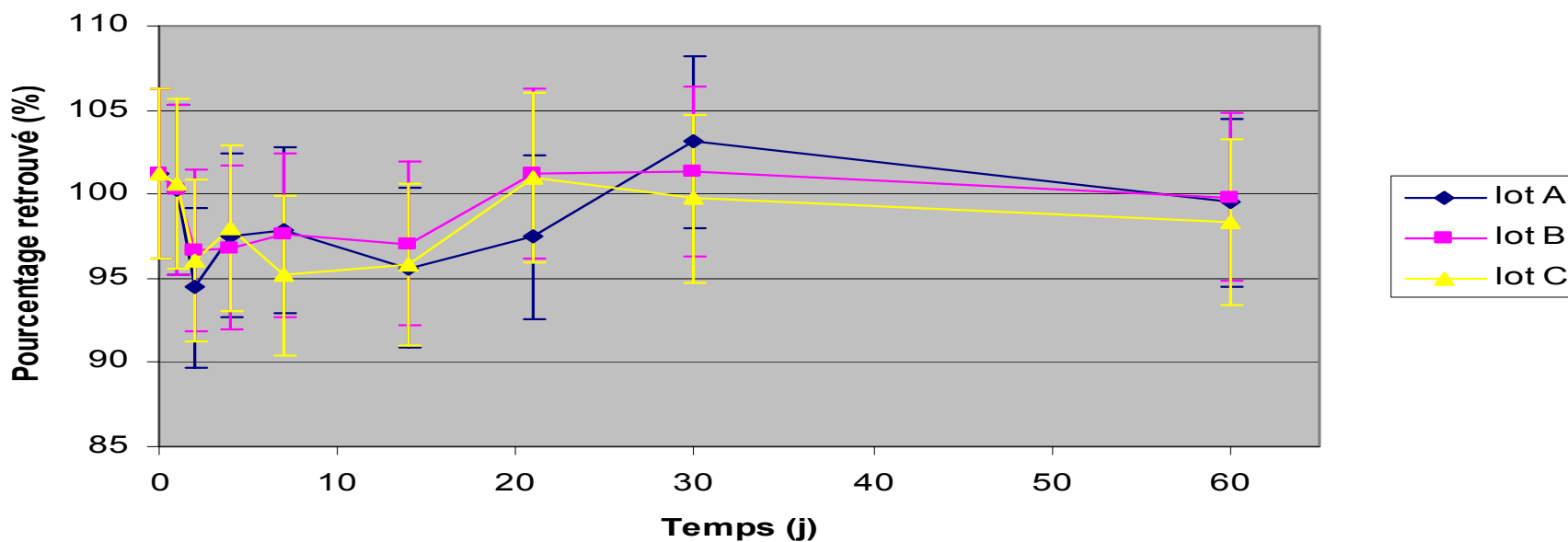
Exemple de chromatogramme:



RESULTATS et DISCUSSION (3)

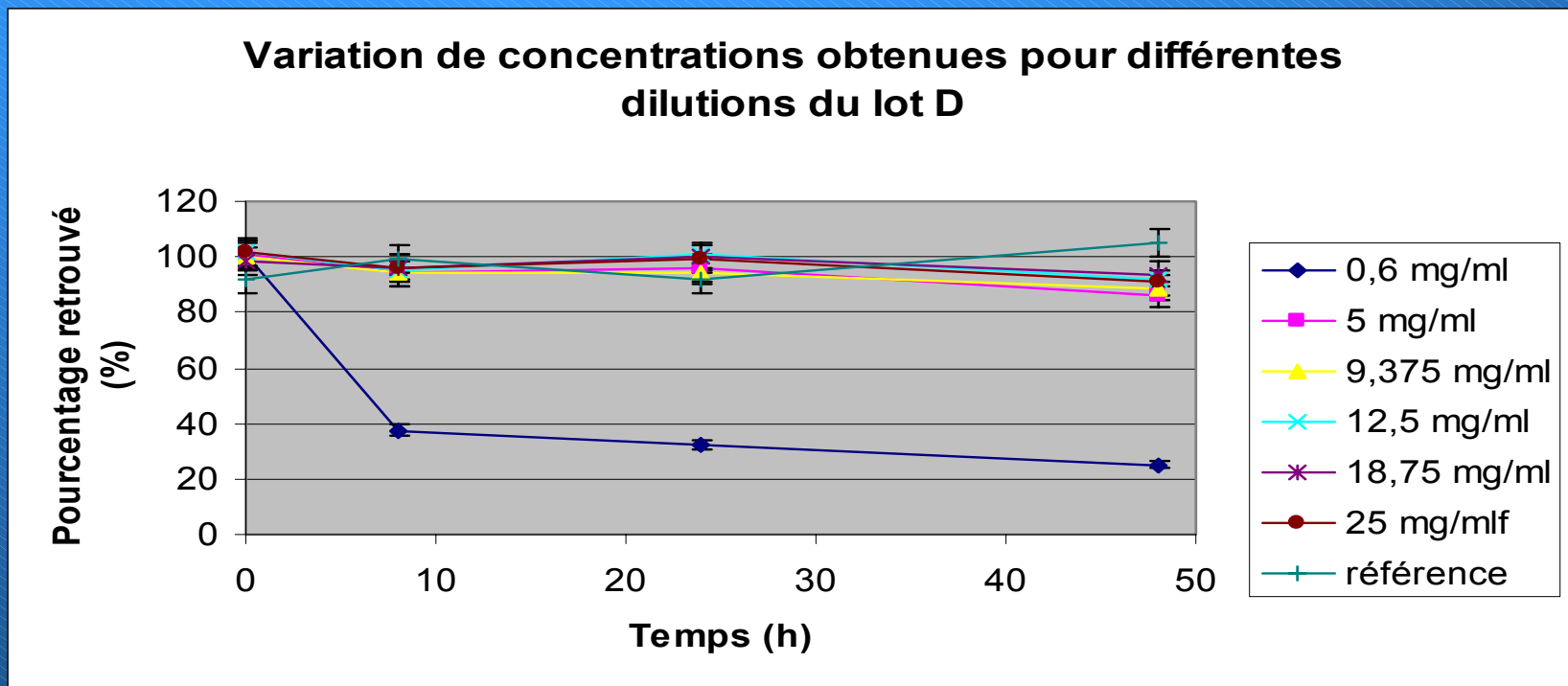
Partie 1

Variation de la teneur en amiodarone des lots A,B,C en fonction du temps



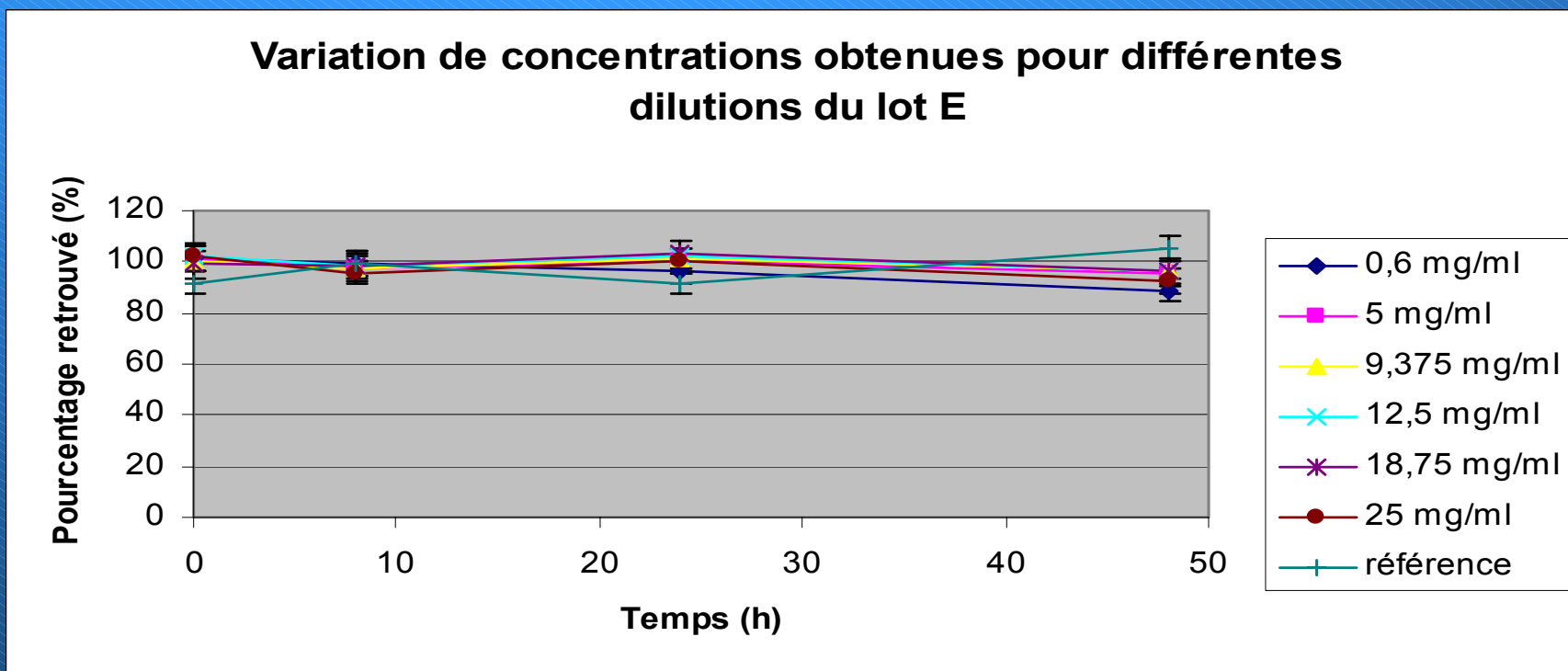
RESULTATS et DISCUSSION (4)

Partie 2: Lumière et T° ambiante



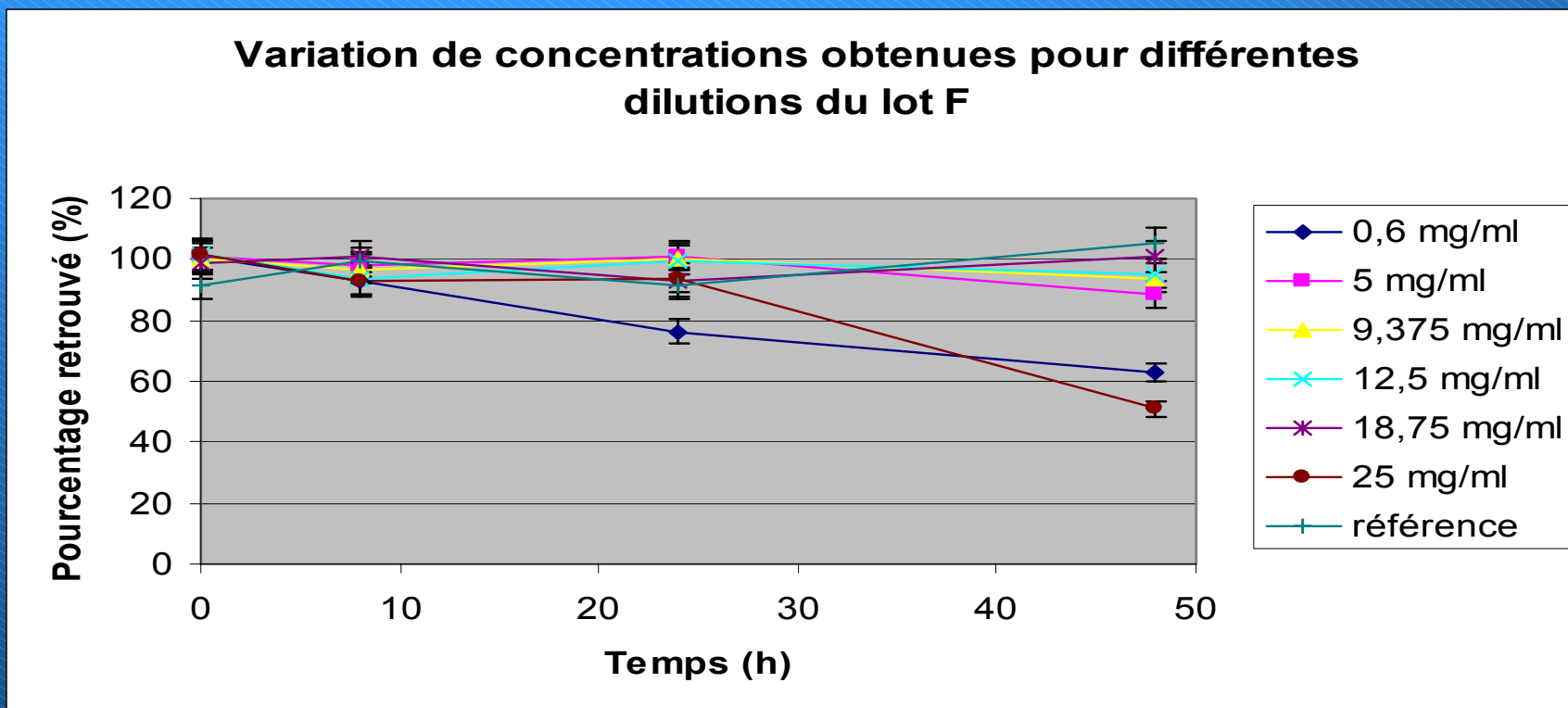
RESULTATS et DISCUSSION (5)

Partie 2: Abri de la lumière et frais



RESULTATS et DISCUSSION (6)

Partie 2: Abri de la lumière et T° ambiante



RESULTATS et DISCUSSION (7)

Partie 3

- Cordarone® 0,6 mg/ml : OK
- Cordarone® 25 mg/ml:

PA compatibles	PA incompatibles
nitroglycérine noradrénaline (100µg/ml)	insuline, KCl, noradrénaline (200, 500 µg/ml), dobutamine, midazolam, fentanyl

CONCLUSION et PERSPECTIVES

- Seringues à 50mg/ml \Rightarrow stables au moins 2 mois

Perspective = 3, 6 mois

- Cordarone® 0,6 à 25 mg/ml \Rightarrow stabilité OK si injection directe, sinon protéger de la lumière et conserver au frais .

Perspective = essais prolongés pour conc. intermédiaires

- 7 médicaments + Cordarone ® 0,6 mg/ml \Rightarrow OK, Y possible
+ Cordarone ® 25 mg/ml \Rightarrow NON

Perspective = conc. intermédiaires, dosage quantitatif