

# STABILITE ET COMPATIBILITE DE SOLUTIONS INJECTABLES D'AMIODARONE (CORDARONE®)



Marcoz N<sup>1</sup>, Ing H<sup>1</sup>, Sautter AM<sup>1</sup>, Saadi JF<sup>1</sup>, Roulin MJ<sup>2</sup>, Bonnabry P<sup>1</sup>  
Pharmacie<sup>1</sup>, Soins Intensifs de Médecine<sup>2</sup>, Hôpitaux Univ. de Genève (HUG), Suisse

## INTRODUCTION

L'amiodarone (Cordarone®) est un médicament fréquemment utilisé par voie iv en milieu hospitalier pour le traitement des arythmies cardiaques. La manipulation de cette solution est délicate; la solution étant très visqueuse, il est difficile, dans un contexte d'urgence, de prélever un dosage précis. L'utilisation d'amiodarone dans une unité de soins intensifs nécessite un mode de dilution non recommandé par le fabricant, sans que la stabilité des dilutions utilisées ne soit connue. Enfin, ce médicament, en raison de ses propriétés physico-chimiques, présente un certain nombre d'incompatibilités.

## OBJECTIFS

- Etudier la stabilité à long terme de la solution de Cordarone® non diluée en seringue.
- Evaluer la stabilité à court terme des différentes dilutions utilisées non recommandées par le fabricant.
- Etudier les compatibilités physico-chimiques de l'amiodarone avec 7 médicaments couramment utilisés aux soins intensifs.

## METHODE

- Une méthode d'HPLC en phase inverse avec détection UV a été développée et validée pour étudier la stabilité des différentes solutions d'amiodarone. La chaîne complète de chromatographie Merck-Hitachi LaChrom est composée d'une interface D-7000, d'une pompe L-7100, d'un injecteur automatique L-7200, d'un détecteur diode array L-7455 et d'un logiciel de pilotage HSM-7000 (HPLC System Manager). La colonne séparative utilisée est une colonne C18 Nucleodur gravity 125x4 (5µm). La phase mobile est constituée par un mélange 50:50 d'acétonitrile – tampon phosphate 26,5 mmol à pH= 2,5, à un débit de 1,5ml/min. La longueur d'onde de détection optimale de l'amiodarone a été déterminée à 206nm, le volume injecté est de 20 µl, et tous les essais sont effectués à température ambiante.
- Les incompatibilités physico-chimiques ont été évaluées visuellement. Les mélanges d'amiodarone + médicament à tester (1:1) ont été observés aux temps 0, 5<sup>min</sup>, 30<sup>min</sup>, 1<sup>h</sup> et 24<sup>h</sup>.

## LES SOLUTIONS TESTEES

### SOLUTION CONCENTREE (graphique 1)

3 lots de seringues d'amiodarone à 150mg/3ml prêtes à l'emploi, ont été préparées à partir d'ampoules de Cordarone®, sous hotte à flux laminaire de classe A (fig.1, fig.2), pour étudier la stabilité à long terme (450 jours).

**Lot 1:** seringues transparentes, exposées à la lumière du jour et conservées à température ambiante (< 25°C).

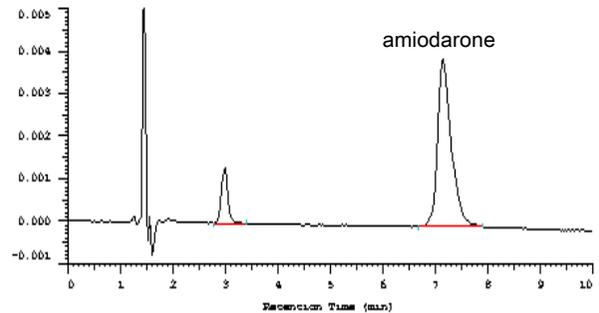
**Lot 2:** seringues opaques, conservées à l'abri de la lumière et au frigo (2-8°C)

**Lot 3:** seringues opaques, conservées à l'abri de la lumière et à température ambiante (< 25°C).

### SOLUTIONS DILUEES (graphique 2)

6 dilutions d'amiodarone dans du glucose 5% (de 0,6mg/ml à 25mg/ml), ont été préparées dans les mêmes conditions (3 lots) pour étudier la stabilité à court terme (48h) et les incompatibilités physico-chimiques de l'amiodarone avec la nitroglycérine, l'insuline, la dobutamine, le fentanyl, le midazolam, la noradrénaline (à 3 concentrations) et le KCl.

## CHROMATOGRAMME

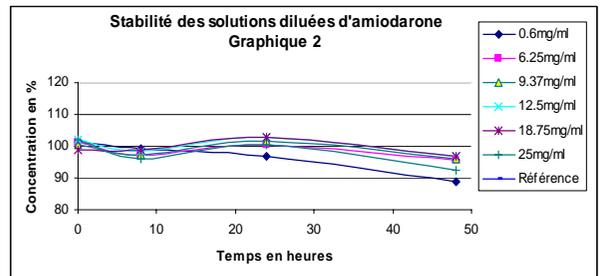
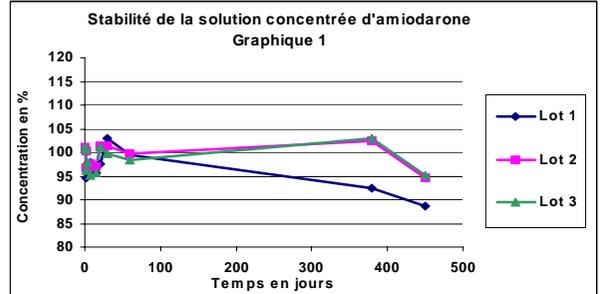


## LES RESULTATS

Les solutions non diluées d'amiodarone sont stables en seringue opaque au moins 15 mois à température ambiante et à l'abri de la lumière.

Toutes les dilutions testées sont stables au minimum 24h.

L'étude de compatibilité physico-chimique a mis en évidence une opalescence pour la concentration à 12,5mg/ml d'amiodarone avec le KCl 1mmol/ml, ainsi que pour la concentration à 25mg/ml d'amiodarone avec 6 médicaments (tableau 1).



| Tableau 1: Compatibilités |             | Concentrations d'amiodarone (mg/ml) |      |    |
|---------------------------|-------------|-------------------------------------|------|----|
| Médicaments               | Concentrat. | 0,6 - 9,75                          | 12,5 | 25 |
| dobutamine                | 10mg/ml     | C                                   | C    | IC |
| fentanyl                  | 10 µg/ml    | C                                   | C    | IC |
| insuline                  | 1U/ml       | C                                   | C    | IC |
| KCl                       | 1 mmol/ml   | C                                   | IC   | IC |
| midazolam                 | 10 mg/ml    | C                                   | C    | IC |
| nitroglycérine            | 1 mg/ml     | C                                   | C    | C  |
| noradrénaline             | 100 µg/ml   | C                                   | C    | IC |
| noradrénaline             | 200 µg/ml   | C                                   | C    | IC |
| noradrénaline             | 500 µg/ml   | C                                   | C    | IC |

C: compatible, IC: incompatible



Fig 1

Fig 2

## CONCLUSIONS

Notre étude a permis de définir la stabilité de la solution non diluée en seringue et des dilutions non recommandées par le fabricant. Les limites de compatibilités physico-chimiques ont également été établies. Ces résultats permettent de valider les pratiques en vigueur aux Soins Intensifs de Médecine. Cette étude montre également l'importance de la présence du pharmacien à l'interface entre les services de soins et les secteurs de la Pharmacie, en l'occurrence le laboratoire d'analyses.

Référence :

Y. V. Pramara, Int. J. Pharm. Comp.1997;1:347-8