

PROBLÉMATIQUE DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS COVID-19 : INTÉRÊT DE L'ÉTUDE DE COMPATIBILITÉ PHYSICO-CHIMIQUE DU PROPOFOL DANS DES CONDITIONNEMENTS EN POLYPROPYLENE

Stéphanie Ramos^{1,2}, Amycté Tessier^{1,3}, Fadwa El Kouari¹, Martine BABIARD¹, Patrick Tilleul^{1,3}, Hassane SADOU YAYE^{1,3}

¹Hôpitaux Universitaires La Pitié Salpêtrière - Charles Foix, 47 Boulevard de l'hôpital 75013 Paris; ²Université Paris Saclay- UFR de Pharmacie; ³Université Paris Descartes, Pharmacie clinique, Paris

Introduction

Le Propofol est couramment utilisé comme anesthésiant général et comme sédatif pour les patients en soins intensifs, notamment dans la prise en charge de la COVID-19. Cela a entraîné une explosion de la demande et une augmentation de la charge de travail particulièrement en temps de préparation des seringues par les infirmiers.

Ainsi, la solution de conditionner les ampoules d'emulsion de Propofol dans des poches en polypropylène stériles a été envisagée par l'équipe pharmaceutique.

Objectif de l'étude

Établir en temps réel la compatibilité et la stabilité physicochimique du Propofol FRESENIUS® émulsion à 10mg/mL dans deux types de conditionnements en polypropylène à partir de critères analytiques : pH, teneur, examen visuel.

Matériels et Méthode

Reactifs et matières premières :

- La spécialité de Propofol est issue de FRESENIUS®
- Référence de Propofol USP et étalon interne 2,4-Di-tert-butylphénol sont fournis par SIGMA Aldrich®
- Acétonitrile de qualité HPLC de VWR®
- Eau de Versol®
- Poches vides de 250mL de SLB®
- Seringues de 3 et 60mL de BD®

Développement – Optimisation et validation méthode CLHP :

Les émulsions de Propofol ont été stressées à +40°C et +60°C ; par 1N d'HCl et NaOH et 3.5% d'H₂O₂ pour but d'optimiser la méthode.

Phase mobile : Acétonitrile/Eau [65%/35%(v/v)]; mode isocratique

Validation de la méthode en évaluant la linéarité, la spécificité, la sélectivité, la fidélité, l'exactitude, la LOD et la LOQ.

Instrumentations :

- Système CLHP : pompe quaternaire, détecteur à barrette de diodes et injecteur automatique (Dionex®) piloté par le logiciel Chromeleon®. Colonne Zorbax SB-C8 250mm x 4,6mm; 5µm à 20 °C ; débit 1mL.min⁻¹
- Spectrofluorimètre (Dionex® RF 2000) : λ_{exc} = 276nm / λ_{emi} = 310nm
- Bandelettes réactives pour la détermination du pH.
- Spectroscopie IR

Protocole expérimental et étude de stabilité :

- 48 poches vides SLB® préparées en zone ISO 5 à 10 mg/mL de Propofol sous hotte à flux laminaire + 24 seringues BD®
- 3 modalités de conservation (5°C, 25°C et 40°C) (Fig. 1).
- Etude de stabilité des préparations à T0, J1, J2, J3, J7, J10, J14, J21 et J28 en évaluant la teneur par chromatographie liquide (CLHP) couplée à la fluorimétrie, la couleur et présence de particules/précipitations par examen visuel et le pH par bandelettes réactives.
- Impact de la lumière (+/- opabag)

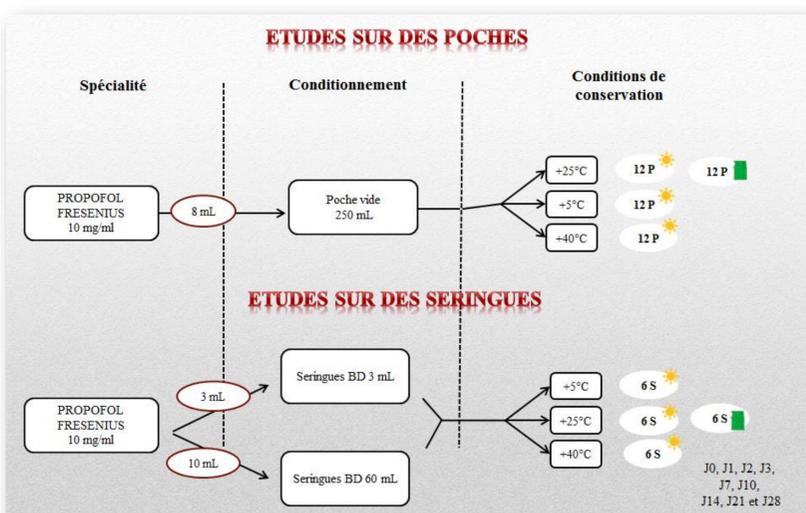


Fig 1. Protocole de fabrication et conditions d'étude des émulsions de Propofol à 10 mg/mL

Résultats

Validation de la méthode CLHP indicatrice de stabilité couplée à la fluorimétrie

Méthode validée à 310 nm au regard des recommandations de la guideline ICH Q1AR2 :

- Linéarité entre 0,30 et 0,70 mg/mL : R² = 0,999 (Fig. 3).
- Méthode sélective et spécifique, absence d'effet matrice (Fig. 2).
- Fidélité > 99%, CV de répétabilité et de reproductibilité respectivement égaux à 0,42% et 0,38%.
- Exactitude > 99% et erreurs relatives faibles (Fig. 4).
- LOD : 0,0625 µg/mL
- LOQ : 0,125 µg/mL

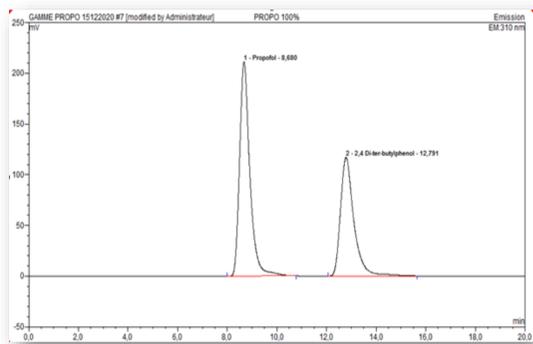


Fig 2. Chromatogramme du Propofol FRESENIUS® 0.5 mg/mL dans de l'acétonitrile à T° ambiante et de son Etalon Interne.

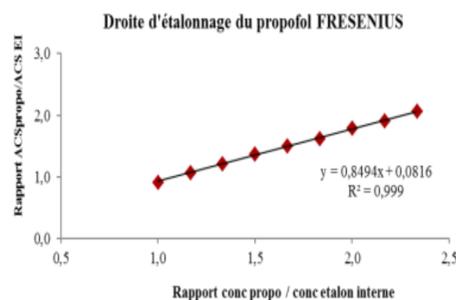


Fig 3. Gamme d'étalonnage du Propofol FRESENIUS®

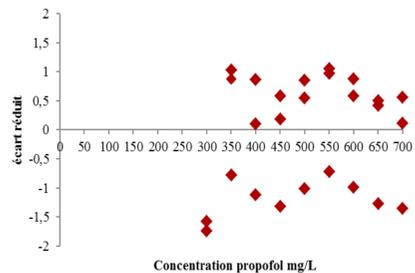


Fig 4. Graphique des écarts réduits

Paramètres d'étude de stabilité intrinsèque du Propofol FRESENIUS®

Etudes sur des poches

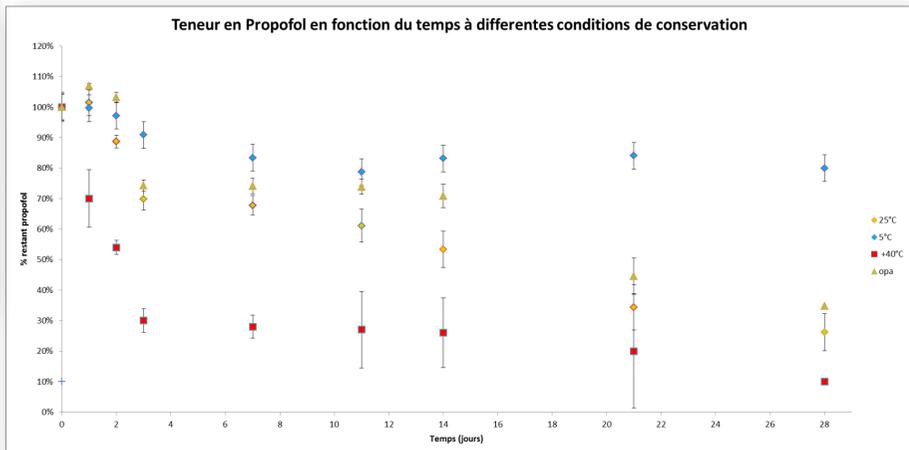


Fig 5. Graphique de la variation de teneur du Propofol FRESENIUS® 10mg/mL dans des poches vides SLB® en fonction du temps sous différentes conditions de conservation

- Ø d'influence de la température et du temps sur le pH
- Ø de changement de couleur de l'émulsion en fonction de la température et en fonction du temps
- Ø de précipitations et pas de particules à l'examen visuel

Stabilité de 48 h à +5°C
Stabilité de 24h à 25°C
Stabilité de 48h à 25°C protégée de la lumière

Etudes interactions contenant contenu

Spectroscopie Infra Rouge

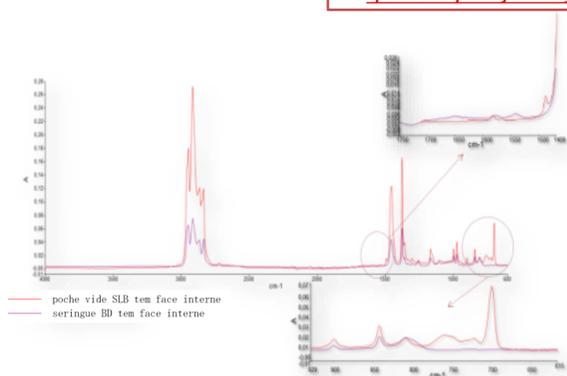


Fig. 8 Spectres IR de la poche vide SLB® et de la seringue BD®

- Les deux conditionnements (poches et seringues) contiennent tous deux du polypropylène.

- Différences spectrales entre les poches vides SLB® et les seringues BD®

- 2 pics supplémentaires au niveau de la poche.

- Matching spectral de la seringue avec de la silicone qui n'est pas présente au niveau des poches.

- Modification du spectre IR de la poche après contact avec le propofol

- Pas de modification du spectre IR de la seringue après contact prolongé avec le propofol

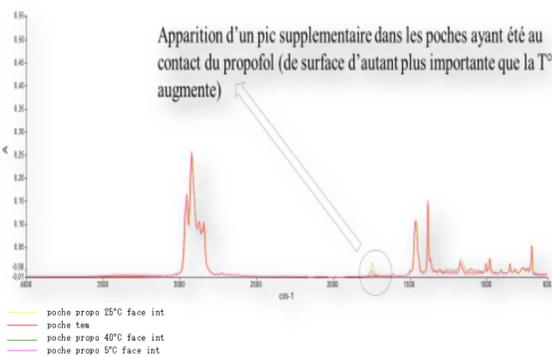


Fig 9. Spectres IR de la poche vide SLB® après contact avec le propofol pendant 4 semaines selon 3 conditions de stockage

Etudes sur des seringues

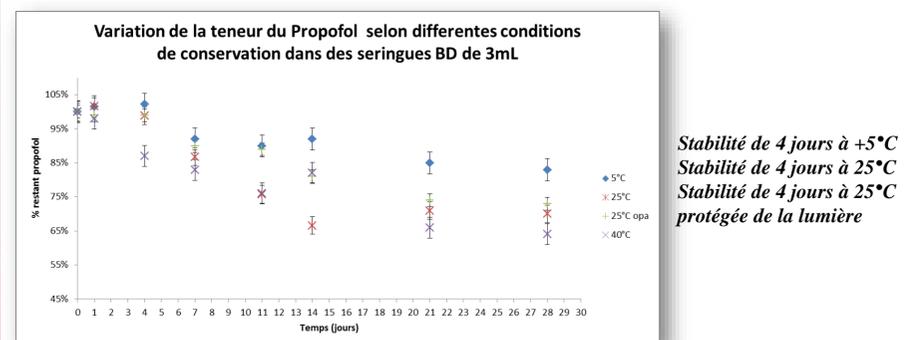


Fig 6. Graphique de la variation de teneur du Propofol FRESENIUS® 10mg/mL dans des seringues BD® 3mL sous différentes conditions de conservation

Stabilité de 4 jours à +5°C
Stabilité de 4 jours à 25°C
Stabilité de 4 jours à 25°C protégée de la lumière

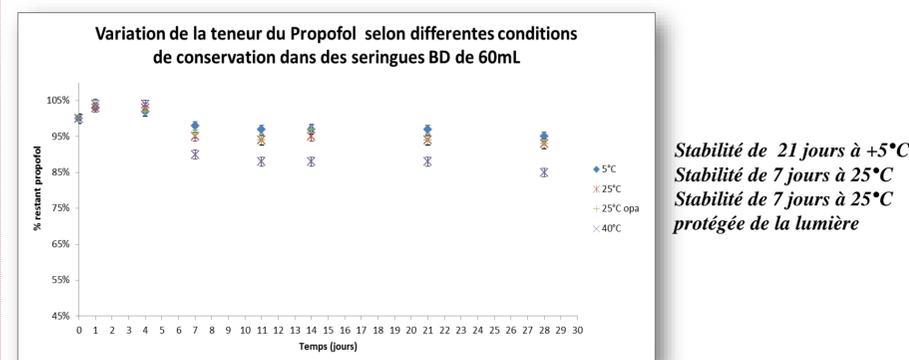


Fig 7. Graphique de la variation de teneur du Propofol FRESENIUS® 10mg/mL dans des seringues BD® 60mL sous différentes conditions de conservation

Stabilité de 21 jours à +5°C
Stabilité de 7 jours à 25°C
Stabilité de 7 jours à 25°C protégée de la lumière

Discussion-Conclusion

Pour l'ensemble des conditionnements, aucun précipité, aucune variation du pH ou changement de couleur n'ont été observés. Une stabilité de 24h et de 48h ont été démontrées pour les poches stockées respectivement à 20-25°C et 2-8°C ainsi qu'à 20-25°C à l'abri de la lumière. Concernant les seringues de 60 mL, une stabilité minimale de 7j a été établie (Fig. 7).

Cette différence de stabilité pourrait s'expliquer par des différences de composition/additifs de ces deux conditionnements. Leurs profils infra-rouge montrent des profils spectraux divergents (Fig.8). La stabilité du propofol est clairement dépendante de la nature du dispositif médical. Des études complémentaires vont être menées afin de comprendre l'origine de cette disparité que l'on observe entre poches et seringues et au sein même des seringues.

Ce travail, grâce à la production de doses standards de propofol en poche a permis l'anticipation des demandes palliant parallèlement à une pénurie du personnel soignant lors la crise sanitaire. Ainsi, à travers cette étude, une réduction de la charge de travail des IDE a pu être apportée au sein des service d'anesthésie-réanimation.