

# Stabilité de gélules d'Amiodarone pour une utilisation en pédiatrie et identification d'une incompatibilité

Patrick THEVIN, Alexia ZITOUN, Luana ZACHELIN, Christophe CURTI, Patrice VANELLE

Service central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutiques, Laboratoire de Contrôle Qualité

## Introduction :

L'amiodarone est un anti-arythmique de classe 3 de la classification de Vaughan et Williams, indiqué dans la prévention et le traitement des tachycardies ventriculaires et supraventriculaires. En pédiatrie, sa prescription sous forme liquide est limitée par de nombreux facteurs (faible stabilité, sensibilité à l'osmolalité des formes liquides pour les patients en néonatalogie,...). Dans notre établissement, la forme gélule lui est préférée. Les excipients mannitol et lactose pouvant avoir des effets notoires en pédiatrie, la cellulose microcristalline est à privilégier

## Objectif

Nous allons donc étudier la stabilité de l'amiodarone en présence de cellulose microcristalline pour les différents dosages de gélules à l'AP-HM : 5mg, 20mg et 50mg

## Matériel et méthodes :

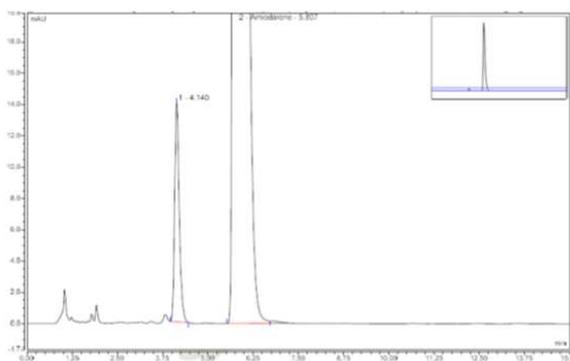
Nous avons préparé 3 lots de gélules d'Amiodarone aux 3 dosages des gélules préparées à l'AP-HM (5mg, 20mg et 50mg, excipients cellulose microcristalline, carmin). Nous avons ensuite stocké ces 9 lots dans une enceinte climatique, (25°C, 60% d'humidité) pendant 1 an. Chaque préparation a été analysée à intervalle régulier par chromatographie liquide haute performance (HPLC) en phase inverse avec une colonne de gel de silice octadécylsilylé (XTERRA RP18 3,5µm, 4,6x100mm), une phase mobile composée de tampon (eau/acide acétique 97/3, de pH 4,9) 30% + 30% de méthanol + 40% d'acétonitrile, un débit de 1mL/min et une longueur d'onde de 240nm.

Figure 1 :

	0	1 wk	1 mo	2 mo	3 mo	4 mo	6 mo	12 mo
mg	4.63 +/-	4.81 +/-	4.76 +/-	4.75 +/-	4.74 +/-	4.61 +/-	4.80 +/-	4.52 +/-
5 mg	0.22	0.16	0.36	0.19	0.22	0.18	0.37	0.21
% P1	ND <sup>a</sup>	ND	0.10	0.22	0.38	0.56	0.90	1.89
(% P1 × dose)/100	-	-	0.5	1.1	1.9	2.8	4.5	9.4
mg	19.30	19.27	19.51	19.46	19.59	19.13	19.21	19.05
20 mg	+/- 0.63	+/- 0.87	+/- 0.66	+/- 1.03	+/- 1.23	+/- 0.58	+/- 0.86	+/- 0.66
% P1	ND	ND	ND	0.06	0.09	0.15	0.18	0.51
(% P1 × dose)/100	-	-	-	1.2	1.8	3.0	3.6	10.2
mg	45.73	48.92	44.57	44.97	46.90	45.08	46.71	45.01
50 mg	+/- 3.47	+/- 2.84	+/- 2.92	+/- 2.52	+/- 1.38	+/- 2.69	+/- 1.93	+/- 2.01
% P1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
(% P1 × dose)/100	-	-	-	-	-	-	-	-

<sup>a</sup>ND = Not Detected

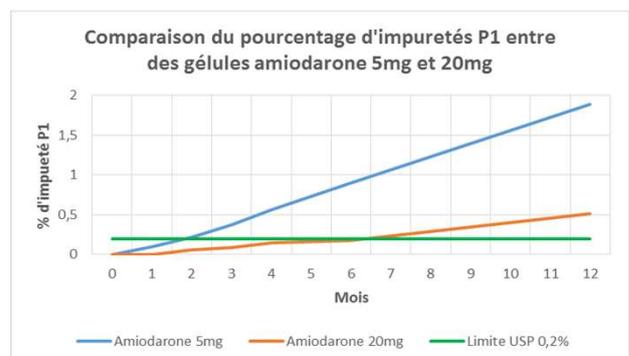
Figure 2 :



## Résultats et discussion :

- La teneur en Amiodarone est conforme dans les 3 lots de gélules (comprise entre 90 et 110%) (**Figure 1**). Cependant, l'étude de stabilité a également mis en évidence la présence d'un produit de dégradation P1 (RT = 4,1 min) de structure inconnue dans chacun de ces lots (**Figure 2**).
- La United States Pharmacopoeia (USP) indique une limite de conformité en produit de dégradation de 0,2%. Cette limite a été atteinte au bout de 1 mois pour les gélules à 5mg et 6 mois pour les gélules à 20mg ; en revanche elle n'a pas été atteinte pour les gélules à 50mg au bout d'un an (**Figure 1 et 3**).
- Il serait intéressant de déterminer la structure de P1 et d'étudier le mécanisme de sa formation.

Figure 3 :



## Conclusion :

Dans notre établissement, les gélules d'Amiodarone à 5mg sont fabriquées avec du mannitol comme excipient, car leur stabilité a été démontrée<sup>1</sup>. Cependant, pour réduire l'utilisation de cet excipient en pédiatrie, les gélules à 20mg et 50mg sont produites avec de la cellulose microcristalline.