

Mise au point d'une suspension buvable pédiatrique de pyriméthamine : Choix de l'agent épaississant

Sahra Muhammad, Zoé Ribier, Guy Benoit, Joelle Bordenave
Service de pharmacie à usage intérieur, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France

Introduction

Pyriméthamine

Traitement de la toxoplasmose congénitale en 1^{ère} ligne

Aucune forme galénique adaptée aux nouveau-nés

Objectifs

- Formulation d'une suspension buvable : choisir un agent épaississant
- Limiter la sédimentation sans compromettre la remise en suspension et la précision de la dose prélevée

Matériels et méthodes

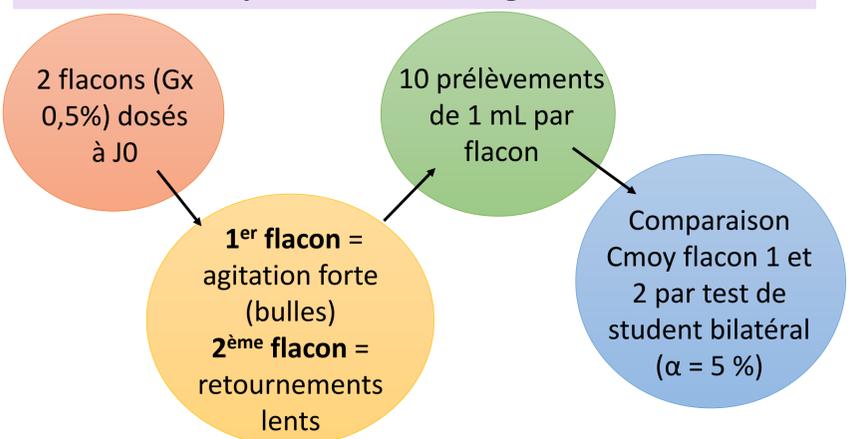
Méthode de dosage

| Phase stationnaire | Colonne Coreshell C18 (250 x 4,6 mm) | | | |
|-------------------------|--------------------------------------|---|------|------|
| | Temps | KH ₂ PO ₄ pH=3, 10 mM | MeOH | ACN |
| Phase mobile : Gradient | 0 → 5 min | 60 % | 30 % | 10 % |
| | 5 → 25 min | 50 % | 40 % | 10 % |
| | 27 → 30 min | 60 % | 30 % | 10 % |
| Débit / θ | 1,0 mL/min à 40°C | | | |
| Longueur d'onde | 230 nm, 280 nm et scan (190-400 nm) | | | |

Quel agent épaississant et à quel % limite au mieux la sédimentation ?

| Agent | % testés | Dosage |
|---|---------------------------------|-------------------|
| Natrosol 250G hydroxyethylcellulose (HEG) | 2%, 1,5%, 1,0%; 0,75%; 0,5% | J0, J8 et J32 |
| Natrosol 250X hydroxyethylcellulose (HEX) | 1,5%; 1,0%; 0,75%; 0,5%; 0,25% | |
| Gomme de xanthane (Gx) | 2%; 1,0%; 0,5%; 0,25% et 0,125% | J0, J19, J28, J40 |

Précision de la dose administrée au patient : quel est l'impact d'une forte agitation ?



Suivi sédimentation des flacons Gx à 0,5%

| Flacons | % testés | Dosage |
|---------|--|--------------------------|
| 1 à 3 | Non agités sauf J98 : dosage surnageant pour suivre la sédimentation | J0, J15, J34, J63 et J98 |
| 4 à 6 | Dosés avant et après mélange : remise en suspension PYR | |

Résultats

Pourcentage de sédimentation et remise en suspension (RS) selon le % de HEX et HEG à J32 et le % de Gx à J40 avant et après agitation (AG)

| % HEG | J32 Avant AG % sédimentation | J32 AG % RS |
|--------|------------------------------|-------------|
| 2,0 % | 93,2 | 125,4 |
| 1,5 % | 96,0 | 105,4 |
| 1,0 % | 99,0 | 89,6 |
| 0,75 % | 96,9 | 155,7 |
| 0,5 % | 99,1 | 25,1 |

| % HEX | J32 Avant AG % sédimentation | J32 AG % RS |
|--------|------------------------------|-------------|
| 1,5 % | 97,0 | 97,5 |
| 1,0 % | 89,6 | 118,6 |
| 0,75 % | 97,8 | 125,5 |
| 0,5 % | 94,2 | 100,0 |
| 0,25 % | 98,3 | 100,0 |

| % Gx | J40 Avant AG % sédimentation | J40 AG % RS |
|---------|------------------------------|-------------|
| 1,0 % | 5,6 | 101,15 |
| 0,5 % | 3,5 | 101,93 |
| 0,25 % | 18,6 | 95,22 |
| 0,125 % | 67,3 | 94,48 |

Suivi de la sédimentation des flacons de Gx à 0,5 % : Concentration moyenne C_{moy} [mg/mL]- n=2

| Flacons | SEDIMENTATION | | | REMISE EN SUSPENSION | | |
|------------------------|---------------|--------------|-----------------|----------------------|-----------|--------|
| | J0 Avant AG | J63 Avant AG | % sédimentation | J98 Avant AG | J98 AG | % RS |
| C _{moy} 1 à 3 | 5,10±0,06 | 4,99 ±0,06 | 2,1 % | 5,28±0,14 | 5,03±0,26 | 98,6 % |
| C _{moy} 4 à 6 | 5,07±0,07 | 4,97±0,21 | 2,0 % | 5,20±0,07 | 5,04±0,09 | 99,3 % |

RS = remise en suspension ; AG = agitation ; C_{moy} = concentration moyenne

Précision de la dose administrée au patient : quel est l'impact d'une forte agitation ? C_{moy} [mg/mL] – n=10

C1 (agitation forte) = 4,64 +/- 0,29 mg/mL
C2 (retournements lents) = 4,94 +/- 0,41 mg/mL
C1 non significativement différente de C2 selon le test de student ($\alpha = 5\%$).

L'apparition de bulles (agitation forte) n'entraîne pas de risque important de sous dosage mais une agitation lente permet d'administrer une dose plus précise.

Conclusion

A toutes les concentrations testées de HEG et de HEX, la sédimentation de la PYR est importante; la Gx (0,5%) la limite et permet une remise en suspension rapide. L'éducation sur la méthode d'agitation est importante pour une remise en suspension complète et permet ainsi de limiter l'apparition de bulles. La formulation est en cours de développement puis les études de stabilités physico-chimiques et microbiologiques seront réalisées.