



Etude de stabilité de deux solutions pour spray nasal de midazolam à 10 mg/mL et 20 mg/mL

Fleury-Souverain Sandrine, Zaugg Claudia, Sadeghipour Farshid, Bonnabry Pascal
Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève, Section des Sciences Pharmaceutiques,
Université de Genève, Université de Lausanne, Genève, Suisse

INTRODUCTION

Le midazolam (MDZ) est une benzodiazépine de courte durée d'action, habituellement administrée par voie orale ou parentérale. Des études cliniques ont suggéré l'intérêt de la voie d'administration nasale, pour la prise en charge des crises d'épilepsie chez l'enfant [1] et pour la sédation des patients adultes anxieux avant une IRM [2]. Cependant, il n'existe pas de données sur la stabilité à long terme d'une telle solution dans un tel système d'administration.

Objectif: développement et étude de la stabilité à long terme de deux solutions pour spray nasal contenant à 10 mg/mL (enfants) et 20 mg/mL (adultes) de midazolam.

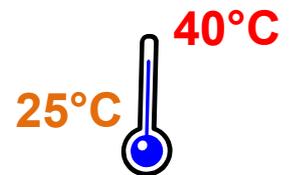
PARAMETRES

Formulation

Composition:
Propylène glycol 22.5 mg/mL
Parabènes 1 mg/mL
Midazolam 10 mg/mL
ou
Midazolam 20 mg/mL

Contenant:
Flacon 20 mL verre brun
Embout spray nasal
(Remy & Geiser KG/Pfleiffer Erich GmbH)

Conservation



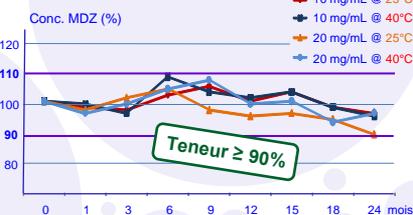
Temps de prélèvement



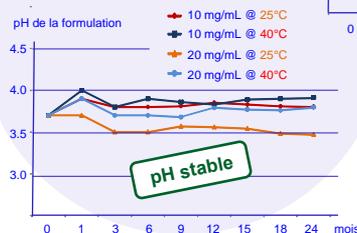
TESTS & RESULTATS

Dosage du MDZ

LC-UV
Colonne: Chromolith SpeedROD RP18e
Phase mobile @ 5 mL/min:
tampon phosphate 0.02M pH 3.8/ ACN (80:20)
Injection: 20 µL et détection: 227 nm



Mesure pH



Masse / push

Moyenne en mg/push (CV) sur 6 pushes par temps de prélèvement et par °C.

T (mois)	10 mg/mL		20 mg/mL	
	@ 25°C	@ 40°C*	@ 25°C	@ 40°C*
0	0.140 (3.8%)	0.140 (3.8%)	0.144 (1.8%)	0.144 (1.8%)
1	0.141 (5.2%)	0.131 (12.5%)	0.144 (3.2%)	0.070 (19.8%)
3	0.143 (0.7%)	0.068 (57.9%)	0.138 (5.0%)	0.101 (19.1%)
6	0.140 (3.6%)	0.091 (31.0%)	0.141 (2.0%)	0.084 (5.6%)
9	0.138 (8.5%)	0.097 (28.0%)	0.144 (1.1%)	0.103 (28.0%)
12	0.140 (3.9%)	0.102 (32.1%)	0.143 (1.7%)	0.139 (6.0%)
15	0.144 (0.5%)	0.061 (17.8%)	0.130 (9.8%)	0.078 (13.7%)
18	0.144 (0.3%)	0.136 (10.9%)	0.145 (0.6%)	0.133 (9.9%)
24	0.142 (5.7%)	0.062 (38.6%)	0.136 (9.4%)	0.077 (30.0%)

*Test effectué après refroidissement des solutions à température ambiante

Stable à 25°C Instable à 40°C

Présence de particules visibles dans la formulation à 20 mg/mL à T = 15 mois.

Biocharge

Selon la Ph. Eur. 6 (2.6.12)
Filtres: Membrane type HA 0.45 µm
Milieu et incubation 5 jours:
TSA (20-25°C) et Sabourau G4% (30-35°C)

0 cfu / mL

REF

- [1] Bhattacharyya M et al. *Pediatr Neurol* 2006;34:355-9
- [2] Tschirch FT et al. *Eur Radiol* 2007;17:1403-10

Conclusions

Formulation à 20 mg/mL: 12 mois à 25°C
Formulation à 10 mg/mL: 24 mois à 25°C
Expérience des médecins:
bonne efficacité et bonne tolérance