

Stabilité de la noradrénaline conditionnée en poche et en seringue aux concentrations thérapeutiques usuelles

Carine Velghe¹, Stéphanie Genay^{1,2}, Frédéric Feutry¹, Christine Barthélémy¹, Bertrand Décaudin^{1,2}, Pascal Odou^{1,2}

¹Univ. Lille, EA 7365 - GRITA - Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées, F-59000 Lille, France

²CHU Lille, Institut de Pharmacie, F-59000 Lille, France

Contexte

De nombreuses données de stabilité de la noradrénaline (NA-norépinéphrine) en solution sont publiées dans la littérature (0,008 à 0,016 mg/mL), majoritairement nord américaines¹. Cependant, ces données ne correspondent pas aux pratiques de dilution françaises (0,2 – 0,5 – 1 mg/mL).

L'objectif de ce travail est d'étudier la stabilité sur 28 jours de la NA en fonction de la concentration, du diluant, du conditionnement ainsi que de la température de conservation.

Matériel et méthodes

L'étude de stabilité a été menée selon les recommandations du guide SFPC/GERPAC².

Quatre variables étudiées:

- Concentration : 0,2 – 0,5 mg/mL.
- Solvant de dilution : NaCl 0,9% (SSI, Baxter), Glucose 5% (G5%, Baxter).
- Conditionnement : poche de 50 mL (Baxter), seringue de 50 mL (Becton-Dickinson PlastipakTM).
- Température de conservation : +5°C, température contrôlée +25°C/60%RH (TC), température ambiante non contrôlée (TA) comme dans une unité de soins.

Stabilité physicochimique

Chaque condition opératoire a été répétée **10 fois**.

Le contrôle physicochimique a été effectué par suivi de la concentration par chromatographie liquide haute performance avec détection UV, et mesure du pH aux temps:

$$J_0, J_1, J_2, J_3, J_6, J_7, J_{14}, J_{21}, J_{28}$$

La stabilité physicochimique a été considérée pour toute concentration $\geq 90\%$ de la concentration initiale à J_0 (C_0).

Stabilité microbiologique

Le contrôle microbiologique a été réalisé selon la Pharmacopée Européenne³ aux temps J_0 et J_{28} .

Analyse statistique

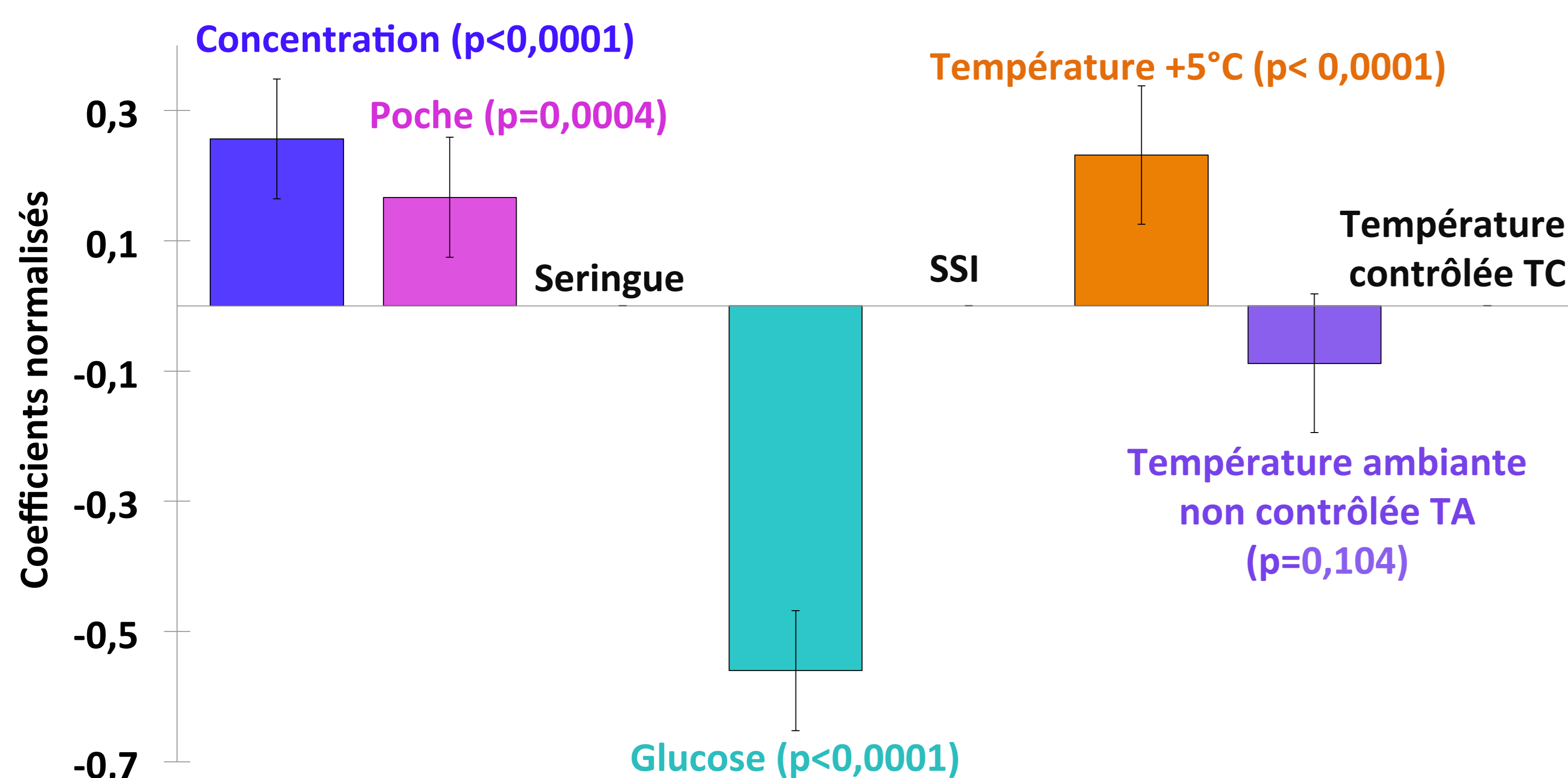
La détermination des facteurs déterminants dans la stabilité physicochimique de la NA a été obtenue par analyse ANCOVA.

Résultats

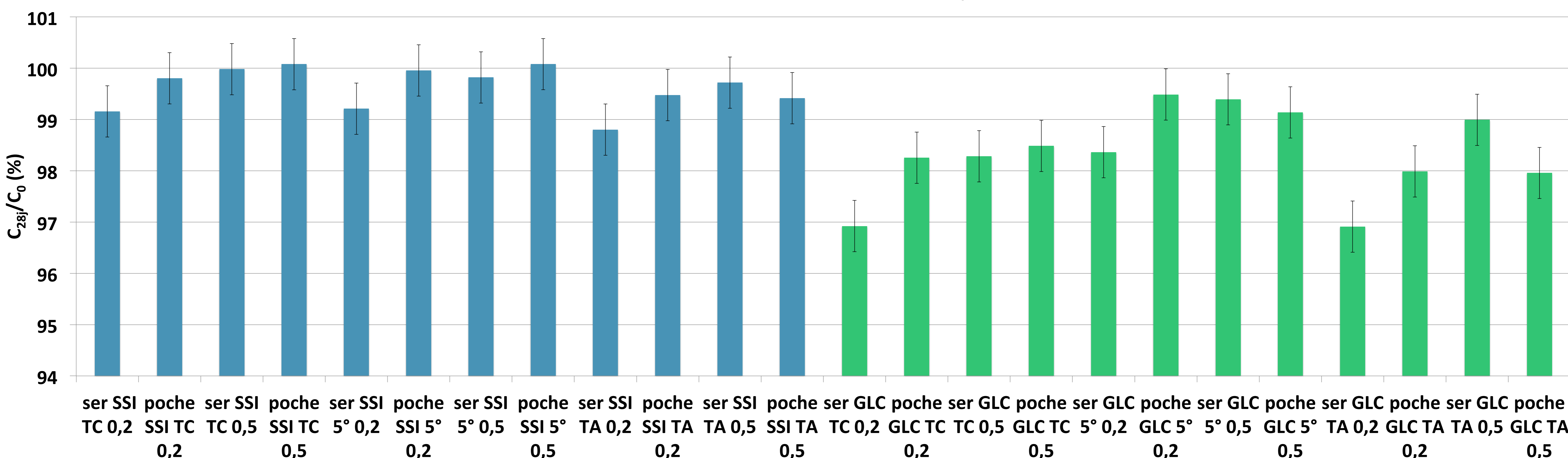
960 poches et 960 seringues ont été fabriquées selon les pratiques usuelles de préparation en unité de soins. La NA est stable dans SSI et G5%, aux deux concentrations étudiées, quels que soient le conditionnement et les conditions de conservation.

L'ANCOVA montre cependant qu'il existe un effet « concentration », « diluant » et « température » sur la stabilité de la NA ($p < 0,0001$). Toutes les préparations sont conformes aux spécifications de la monographie « stérilité » de la PE. Aucun pH n'a évolué au cours de l'étude.

Taux/Coefficients normalisés (Intervalle de Confiance 95%)



Stabilité de la concentration en NA à 28 jours



Conclusion

Cette étude a permis de valider la stabilité des solutions de NA aux concentrations thérapeutiques usuelles françaises quelles que soient les quatre variables étudiées. Il semble plus approprié de diluer la NA dans du SSI que dans du G5%.

Références

¹Handbook on Injectable Drugs 16th, Trissel LA

²Guide méthodologique des études de stabilité des préparations, SFPC/GERPAC, 2013

³Pharmacopée Européenne 8.7, monographies 2.6.1 et préparations parentérales