

METHODES D'ETUDES DE LA STABILITE GALENIQUE DES MELANGES DE NUTRITION PARENTERALE

Pr D.Brossard

**8èmes Journées Francophones de Nutrition
8-10 décembre 2010 Lille**

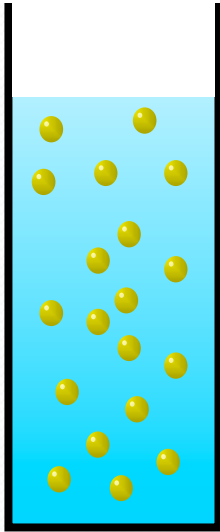




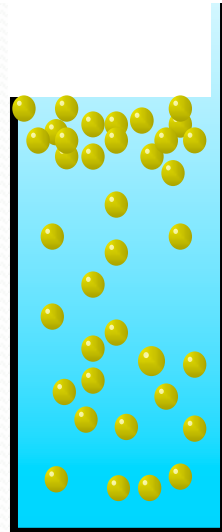
Introduction

- Composition des mélanges de NP
- Forme galénique du mélange
Emulsion Lipidique Injectable L/H
- Nombreuses interactions entre composants du mélange et ELI
- Influence des médicaments

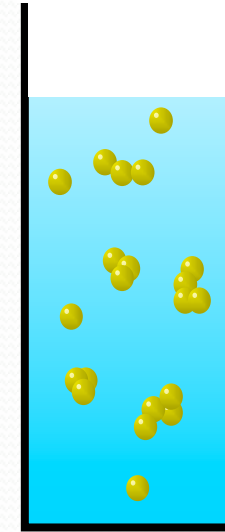
Phénomènes d'instabilité des émulsions



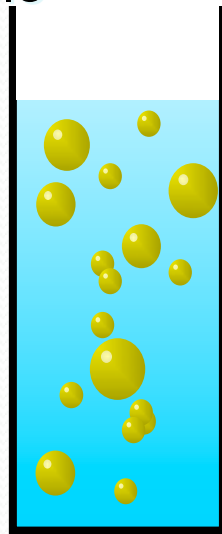
Emulsion stable



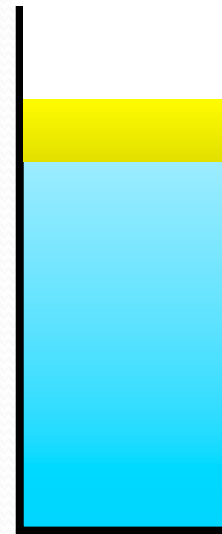
Crémage



Floculation



Coalescence



Séparation des phases

Influence des ajouts

Nutriments

Electrolytes

Glucose

Acides aminés

Médicaments

Influence des électrolytes

- Éléments déstabilisants : cations
- Influence de la charge
- Diminution de la répulsion électrostatique

INFLUENCE DES ELECTROLYTES CAN

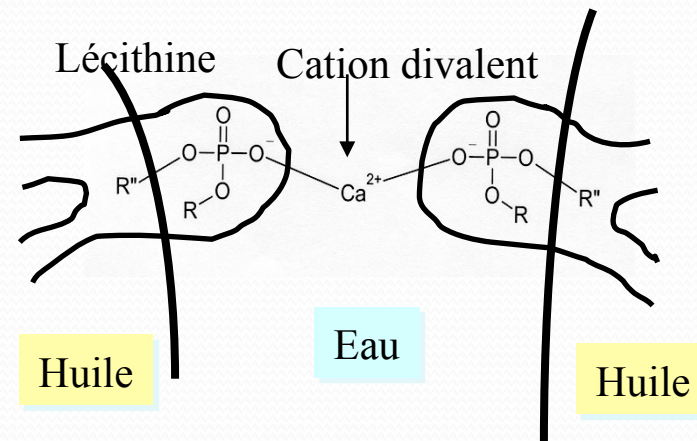
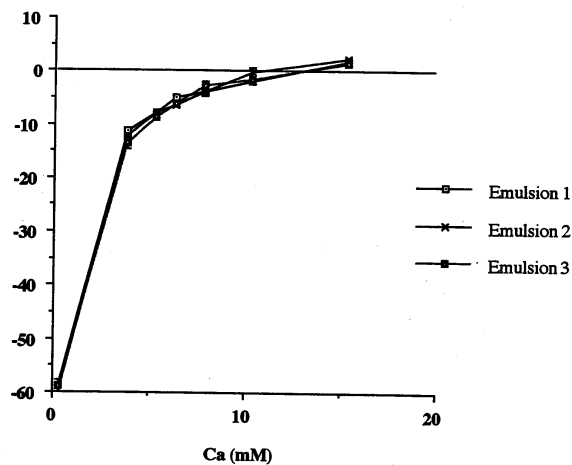
$$x = a + 64 b + 729 c$$

a = concentration en cations monovalents

b = concentration en cations divalents

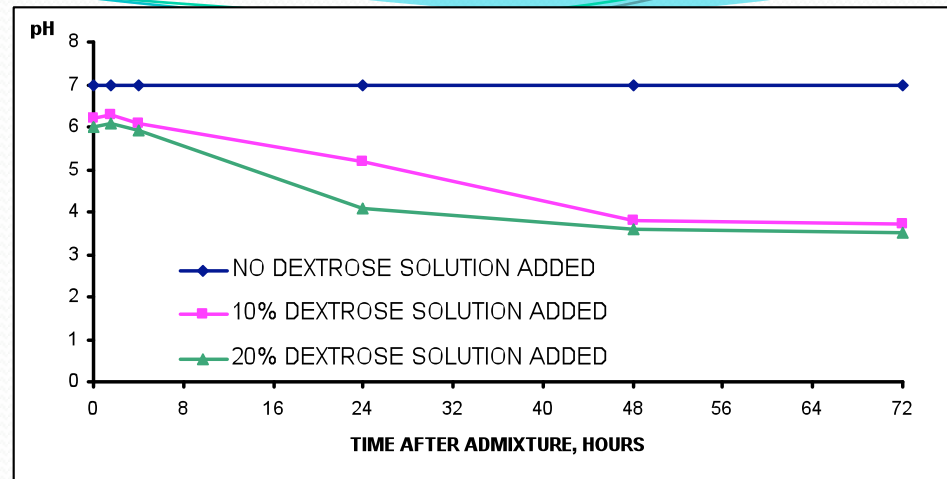
c = concentration en cations trivalents

Potentiel zeta (mV)

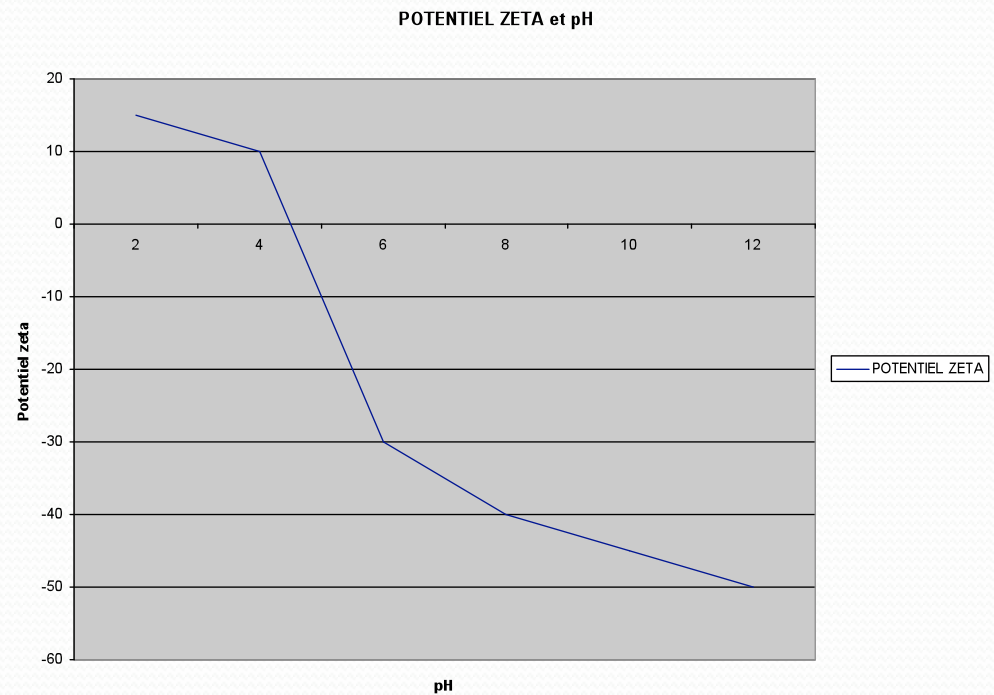


Influence du glucose

- pH acide des solutions



- Modification du potentiel zeta



Influence des ajouts

- Electrolytes
- Glucose
- Acides aminés
 - Globalement effet protecteur
 - Effet tampon
- Médicaments



Méthodes d'études de la stabilité galénique

Observation visuelle
Analyse granulométrique
Potentiel Zeta
pH

Observation visuelle

- Aspect – coloration
- Crémage
- Flocculation
- Coalescence
- Séparation de phase

Crémage

Phénomène réversible ?

Quantification

hauteur en %

réversibilité après 3 retournements

Essai prédictif

Floculation

Phénomène réversible ?

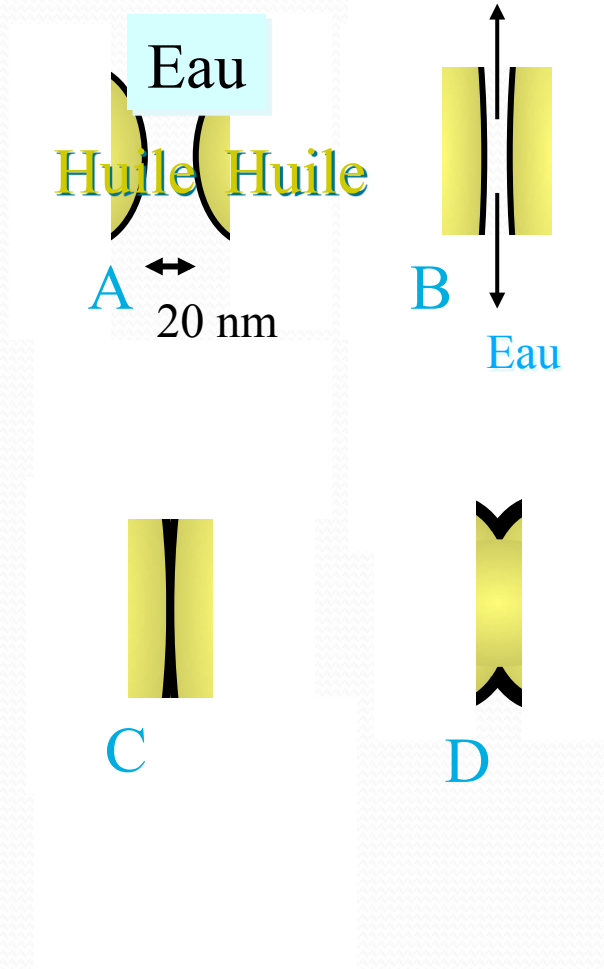
Observation visuelle : non

Spectro visible après dilution

Turbidimétrie après dilution

viscosimétrie

Coalescence



Phénomène irréversible
Observation visuelle :
difficile

**Grossissement
globulaire**



Séparation de phase

Phénomène irréversible

Observation visuelle : oui

Apparition de gouttelettes huileuses jaunes
signe prédictif



Méthodes d'études de la stabilité galénique

Observation visuelle
Analyse granulométrique
pH
Potentiel zeta

Analyse granulométrique (1)

Dispersion granulométrique

Ordre de grandeur nanométrique

Paramètres mesurés

diamètre moyen

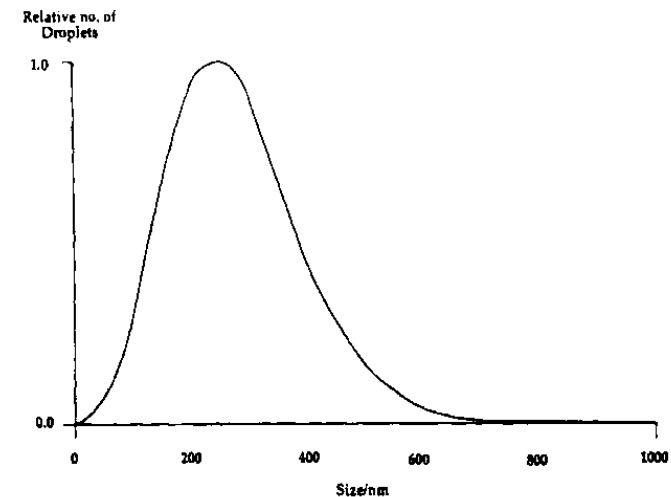
diamètre maximal

% globules $> 1 \mu\text{m}$

% globules $> 5 \mu\text{m}$

appréciation du grossissement

apparition d'une précipitation



Analyse granulométrique (2) : méthodes d'étude

Avant

microscopie optique
compteur électronique

Maintenant

Compteurs optiques
Diffraction lumière
Spectroscopie à
corrélation de photons

Microscopie électronique

Granulomètre à diffraction laser

Lumière diffractée par les globules lipidiques

Angle entre lumière diffractée et lumière incidente
inversement proportionnel à la taille des globules



Caractéristiques des ELI

Données de la littérature -Granulométrie

	Ø Moyen (nm)			
	<i>(1) SCP</i>	<i>(2) DL</i>	<i>(3) DL</i>	<i>(4) SCP</i>
Intralipide 20%	340	440	400	340
Intralipide 30%	420	-	-	-
Ivelip	-	350	340	290
Lipoven	-	410	380	330
Endolipide	-	-	340	320
Médialipide 20%	287	300	-	280
ClinOléic 20%	276	340	-	-
Structolipide 20%	276	-	-	-

Expression des résultats

Diamètre moyen : 200 à 400 nm

Dispersion gaussienne

Globules $> 1\mu\text{m}$ ou $> 5\mu\text{m}$

absence de consensus

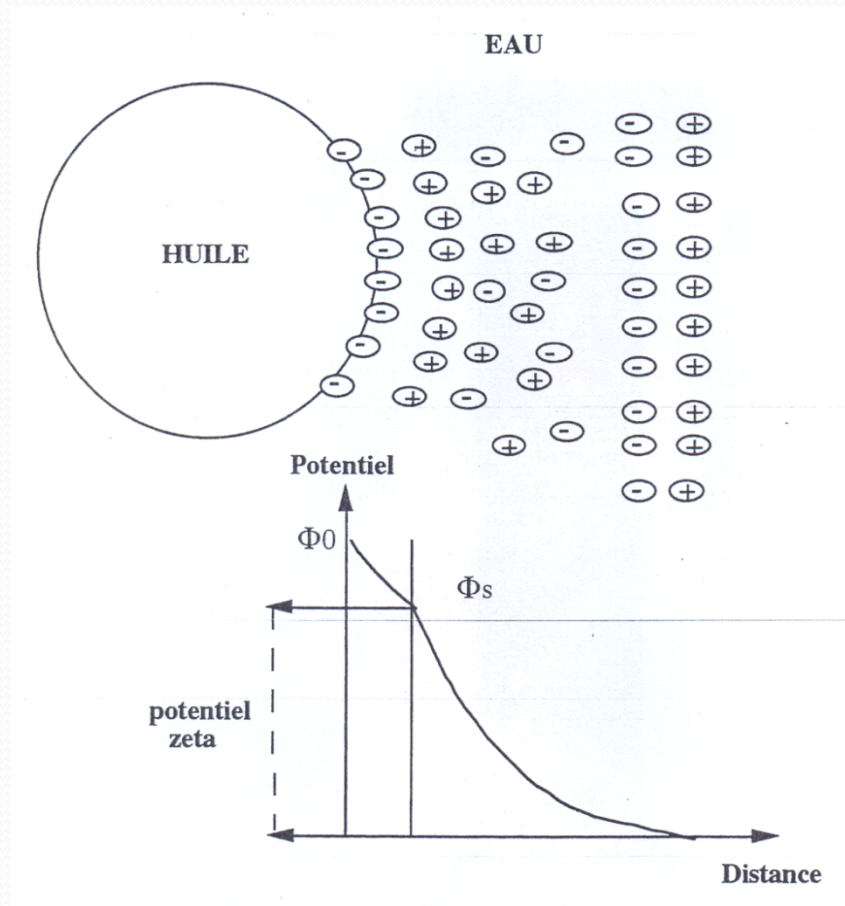
absence de globules > 1 ou $> 5 \mu\text{m}$

X% > 1 ou $5 \mu\text{m}$

Méthodes d'études de la stabilité galénique

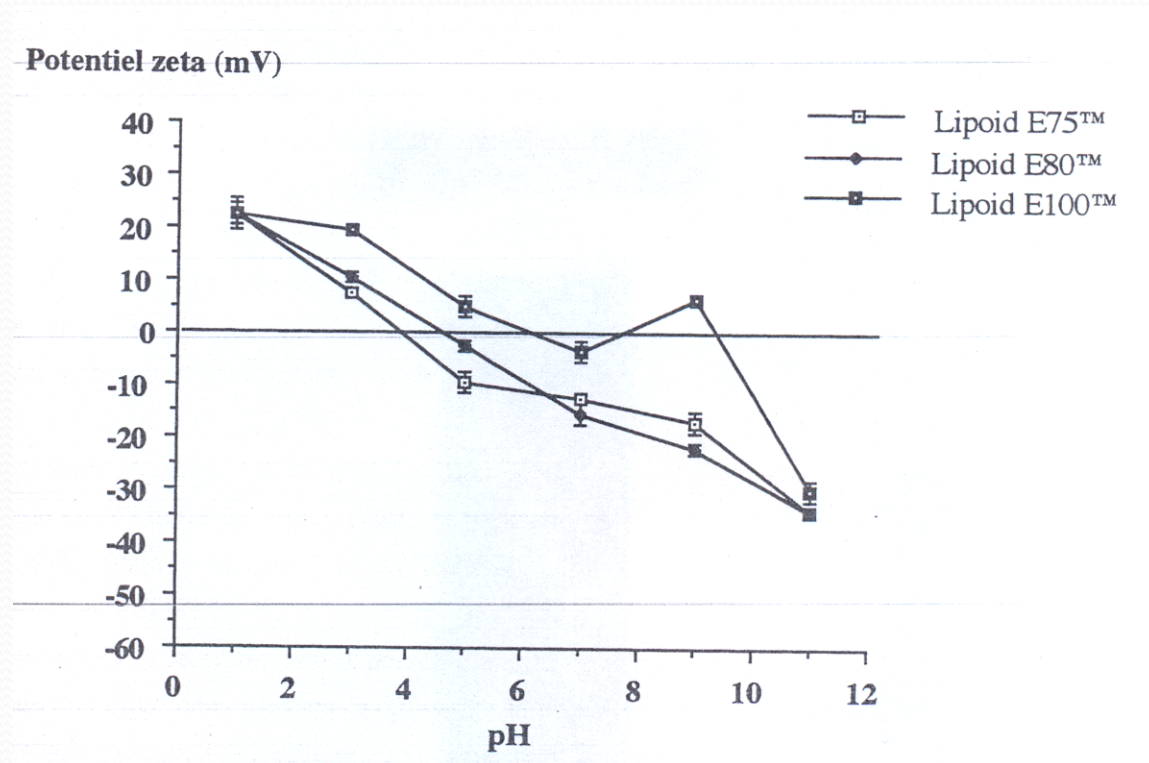
Observation visuelle
Analyse granulométrique
Potentiel Zeta
pH

Mesure du Potentiel Zeta



Mesure de la mobilité
électrophorétique
Significatif de la répulsion
électrostatique
Zone d'instabilité
- 20 à + 20 mV
Influence du pH

pH et potentiel zeta



Conditions opératoires

Répartition en tubes sous vide stériles et poches

Températures de conservation

température ambiante

+4°C

+4°C puis TA

Durée de l'étude et Fréquence des analyses

adaptées à la pratique clinique

Interprétation des résultats

Systeme de notation

Critères discriminants

- observation visuelle
 - traces d'huile
 - crémage irréversible
- analyse granulométrique
 - globules $> 1\mu\text{m}$

Interprétation des résultats

- Observation visuelle

Homogène

crémage, gouttelettes

- Granulométrie

200 à 400nm
100% < 1µm

globules > 1µm

- Potentiel zeta

-40 à -50 mV

-20 à + 20 mV

- pH

7 à 8

acide

Exemple de résultats : mélange stable

COMPOSITION	VOLUME (mL)
HYPERAMINE	500
GLUCOSE 30%	750
ENDOLIPIDE 20%	350
PHOSPHATE ACIDE K 13,6%	10
IONITAN	40
NONAN	40
VOLUME TOTAL	1690

	J 1	J 14
CREMAGE %	0	5 (réversible)
DIAMETRE MOYEN nm	293	295
% GLOBULES >1µm	0	0
POTENTIAL ZETA mV	-36,7	-36,5
pH	6,4	6,4

Exemple de résultats : mélange instable

COMPOSITION	VOLUME
VINTENE	346
GLUCOSE 50%	532
INTRALIPIDE 20%	222
GLUCONATE 20%	43
NaCl 20%	18
KCl 10%	26
SULFATE Mg 10%	25
PHOSPHATE K 10%	21
OLIGOELEMENTS	21
EAU PPI	623
SOLUVIT	3
VITALIPIDE	6,5
HYDROSOL BON	0,2
VOLUME TOTAL	1886,7

	J 1	J 3
CREMAGE %	0	5 (réversible)
DIAMETRE MOYEN nm	334	345
% GLOBULES > 1µm	5	8
POTENTIAL ZETA mV	-27,6	-27,4
pH	6,2	6,2