

# **APPROPRIATION DU FRACTIONNEMENT DE COMPRIME DE METOPROLOL DANS LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE**

**Par RAVELOMAMPIANINA Hoby Sitraka**

**1**

**COLLOQUE BIOMAD III  
UNIVERSITE DE MAHAJANGA  
12-13 DECEMBRE 2013**

# PLAN

✚ INTRODUCTION

✚ OBJECTIFS

✚ METHODOLOGIE

✚ RESULTATS ET DISCUSSIONS

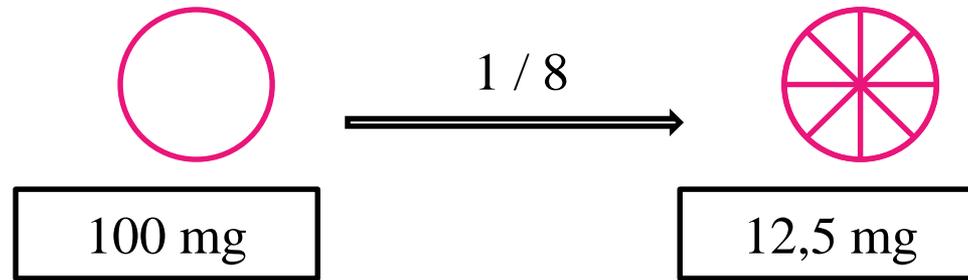
✚ CONCLUSION



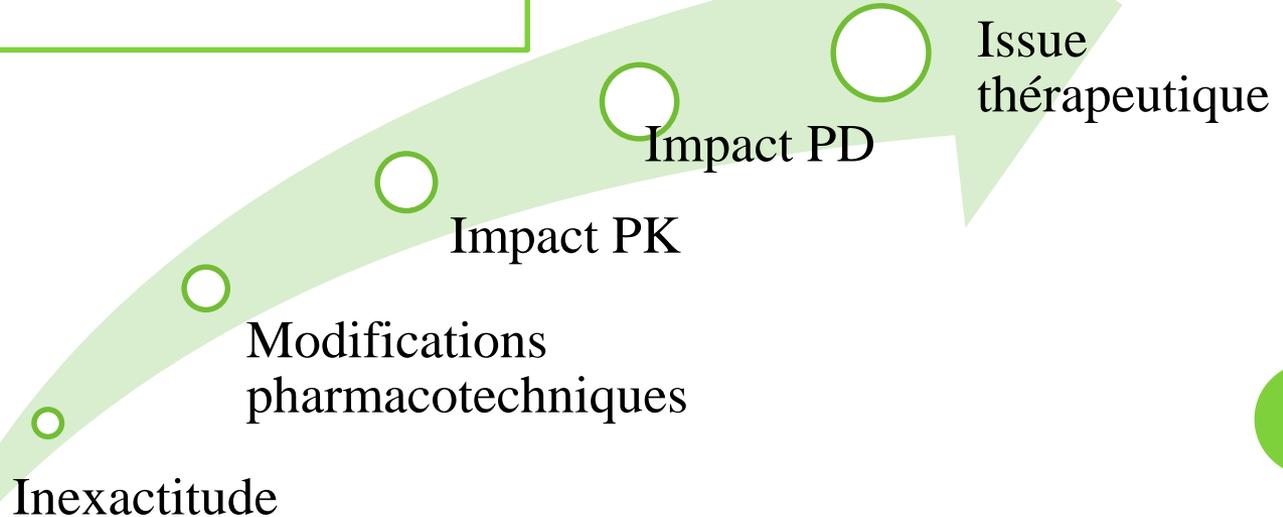
# INTRODUCTION

ICC: étape finale, mortalité élevée

METOPROLOL



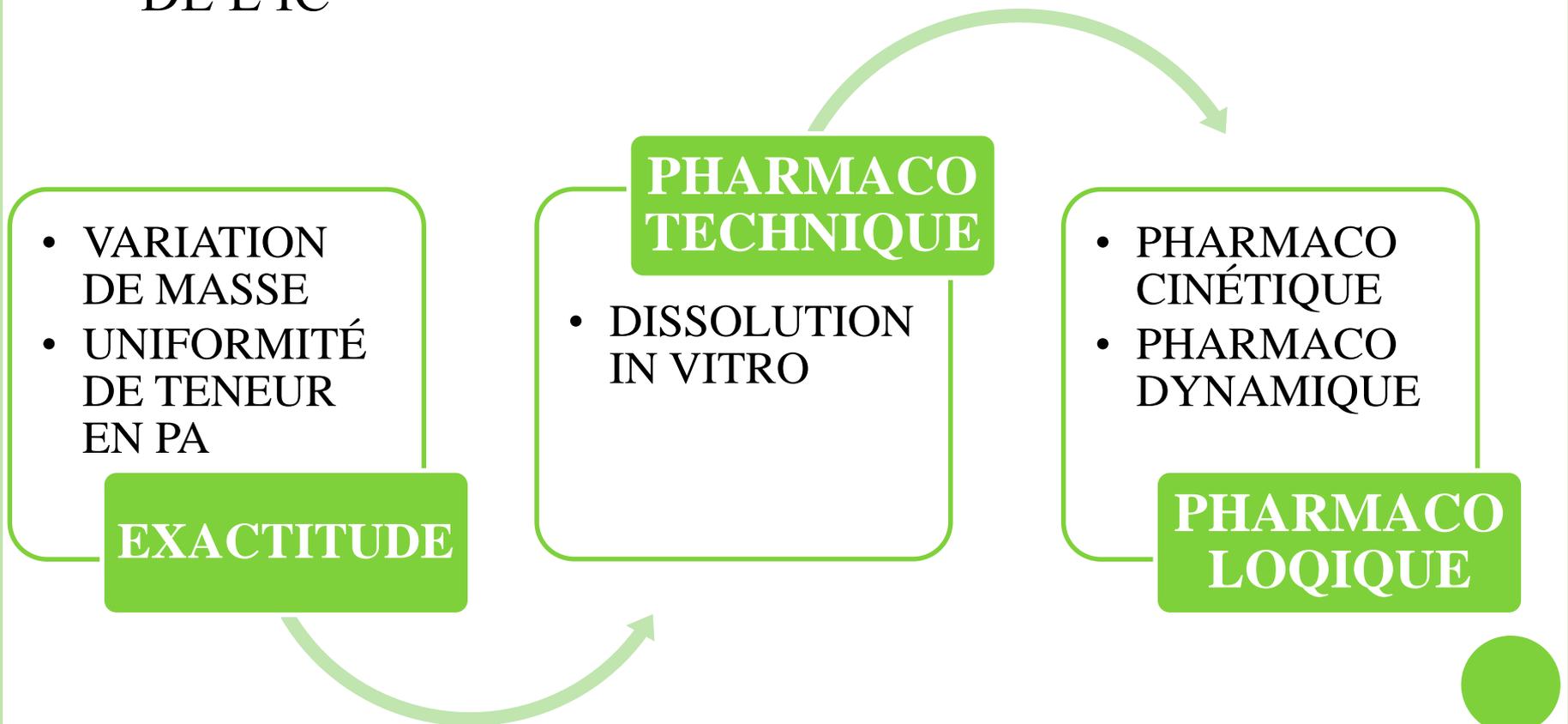
FRACTIONNEMENT



**UN FRACTIONNEMENT DU COMPRIMÉ POUR OBTENIR  
LA DOSE APPROPRIÉE PERMET-IL D'ABOUTIR À  
L'EFFET THÉRAPEUTIQUE ESCOMPTÉ ?**

# I. OBJECTIFS

APPROPRIATION DU FRACTIONNEMENT DU  
COMPRIME DE METOPROLOL DANS LE TRAITEMENT  
DE L'IC



## II. METHODOLOGIE

- METOPROLOL TARTRATE (Lopressor®) 100 mg comprimés pelliculés sécables  
même lot n°186462

### II.1. UNIFORMITE DE MASSE DES FRAGMENTS

- 20 volontaires adultes, de sexe ratio 1:1
- 60 cp au hasard (3 cp / participant)
- Fractionnement en demi, quart, huitième
- Balance de précision : METTLER AE 163



## II.2. EVALUATION DE LA DURETE DU COMPRIME

- Perception de la facilité du cassage
  - 20 participants , 3 cp /participant
  - Suivant et perpendiculairement à la rainure
- Test de résistance à la rupture par écrasement
  - Appareil testeur de dureté YD-2 MINHUA
  - 10 comprimés entiers

## II.3. UNIFORMITE DE TENEUR EN PRINCIPES ACTIFS

- Homogénéité / Fluctuation / Conformité
- 10 entités de chaque lot: CE, CD, CQ, CH
- Spectrophotométrie UV (GENESYS-10 UV)
- $\lambda = 275$  nm, éthanol absolu

## II.4. TEST DE DISSOLUTION IN VITRO

- 6 entités de chaque lot: CE, CD, CQ, CH
- Appareil de dissolution à palettes ERWEKA DT 700
- Tampon phosphate pH 6,8 à 37°C / 45 min
- Analyse sur spectrophotomètre UV- visible  $\lambda = 274\text{nm}$

➤ % de PA dissout, temps de désintégration



## II.5. DETERMINATION DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE EN METOPROLOL

Influence pharmacocinétique de fragmentation

Sélection des participants

Collecte des échantillons

Dosage plasmatique

- entités: CE, CD, CQ, CH, CR
- n = 3 patients

→ 15 échantillons analysés

- Administration
- Prélèvement sanguin
- Centrifugation

- HPLC SHIMADZU
- (ED + TEA + H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) pH3 / ACN: 80 / 20
- 1ml/min; 20µl
- Colonne C18
- Détecteur UV  $\lambda=221$  nm

➤ Variation interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques

## II.6. RELATION EFFET – CONCENTRATION EN METOPROLOL

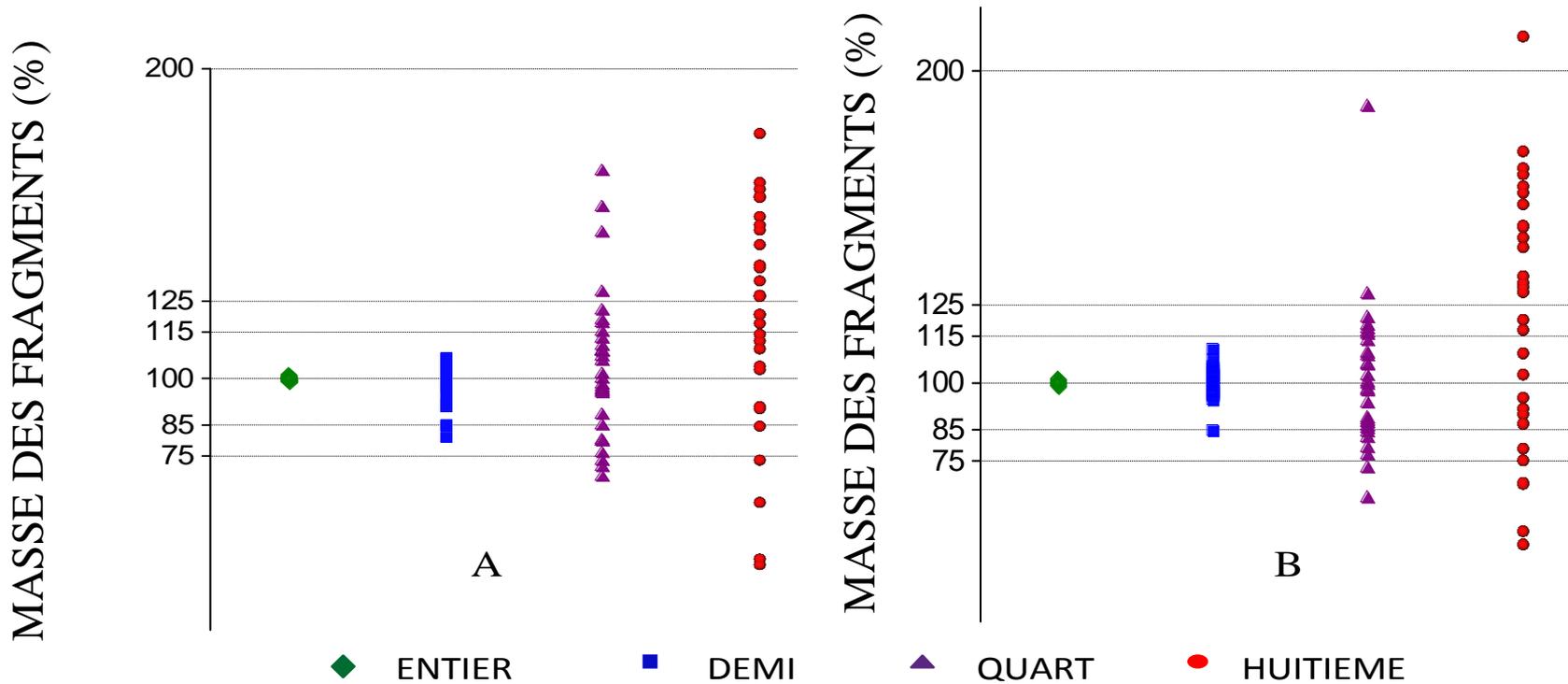
Inhibition du récepteur  $\beta_1$ -adrénergique: inotropie, chronotropie

- Oreillettes isolées de cobaye
- Myographe UGOBASILE
- Solution de Krebs-Henseleit aérée avec du carbogène (pH 7,4 ; 37°C)
- Stimulation à l'isoprénaline  $10^{-8}$  M
- Concentrations de métoprolol :  $5 \times 10^{-9}$ ;  $10^{-8}$ ;  $5 \times 10^{-8}$ ;  $10^{-7}$  M
- n=4

➤ Effet inhibiteur correspondant aux différentes concentrations de métoprolol

# III. RESULTATS ET DISCUSSIONS

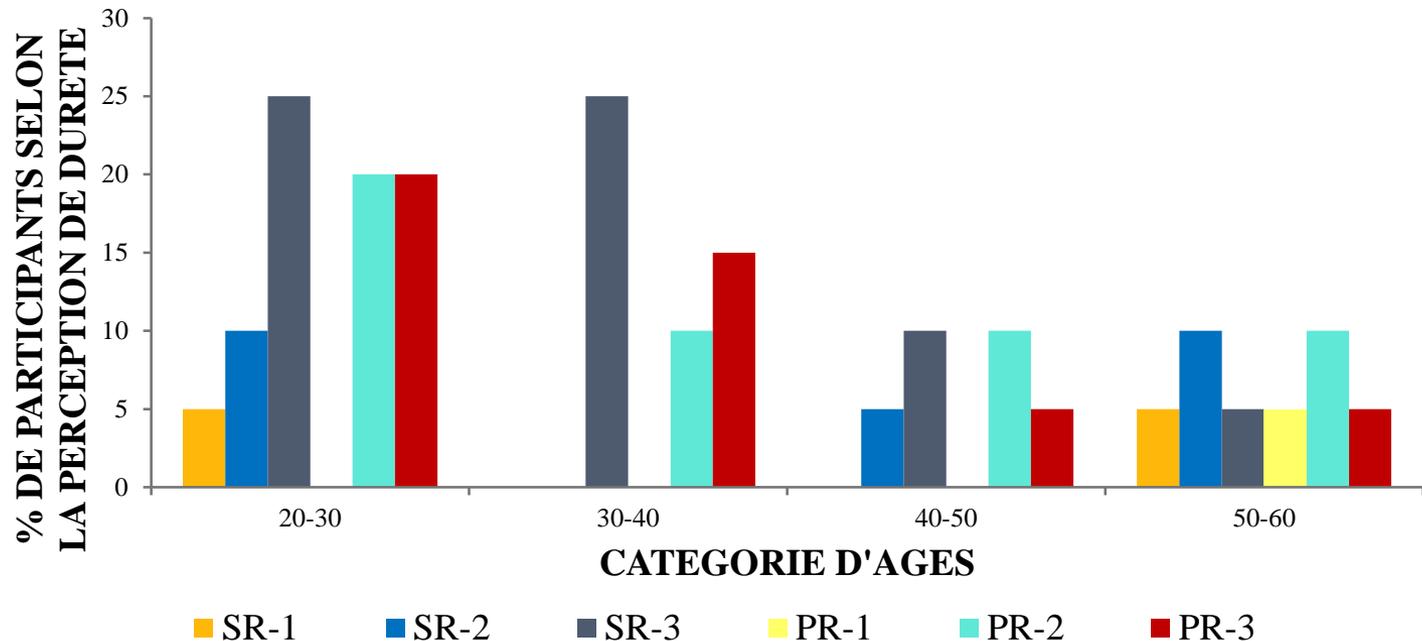
## III. 1. UNIFORMITE DE MASSE DES FRAGMENTS



Fluctuation de masses des fragments en fonction du fractionnement (n=30)

## III. 2. RESULTATS DES TESTS DE DURETE

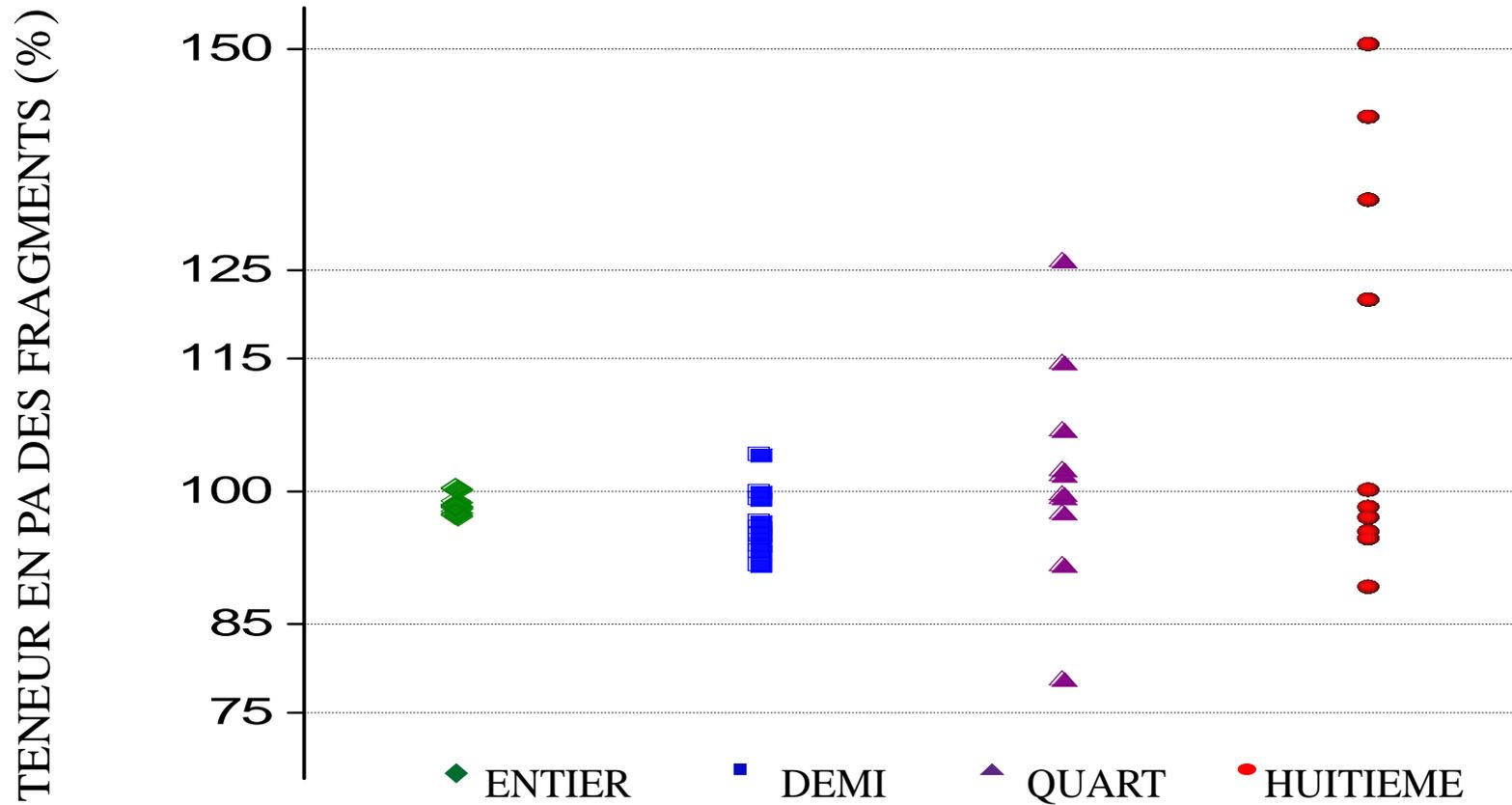
### ○ PERCEPTION DE DURETE



○ Dureté moyenne:  $130,6 \pm 26,4$  N [115,2 -204,2 N]



### III. 3. UNIFORMITE DE TENEUR EN PRINCIPE ACTIF



Fluctuation de la teneur en PA en fonction du fractionnement (n=10)

### III. 4. ESSAIS DE DISSOLUTION IN VITRO

PARAMETRES	CE	CD	CQ	CH
Masse moyenne W (mg)	340,7 ± 3,10	168,7 ± 3,22	81,1 ± 13,85	51,1 ± 10,22
Quantité de PA dissoute : Q (mg)	99,7 ± 1,17	49,7 ± 1,41	24,3 ± 4,00	15,6 ± 3,19
Quantité de PA dissoute : Q' (%)	99,7 ± 1,17	99,4 ± 2,82	97,4 ± 15,99	124,4 ± 25,48
Temps de désintégration (min)	22,6 ± 1,23	20,3 ± 0,41	17,8 ± 1,33	13,2 ± 1,84



# III. 5. DETERMINATION DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE EN METOPROLOL

METOPROLOL



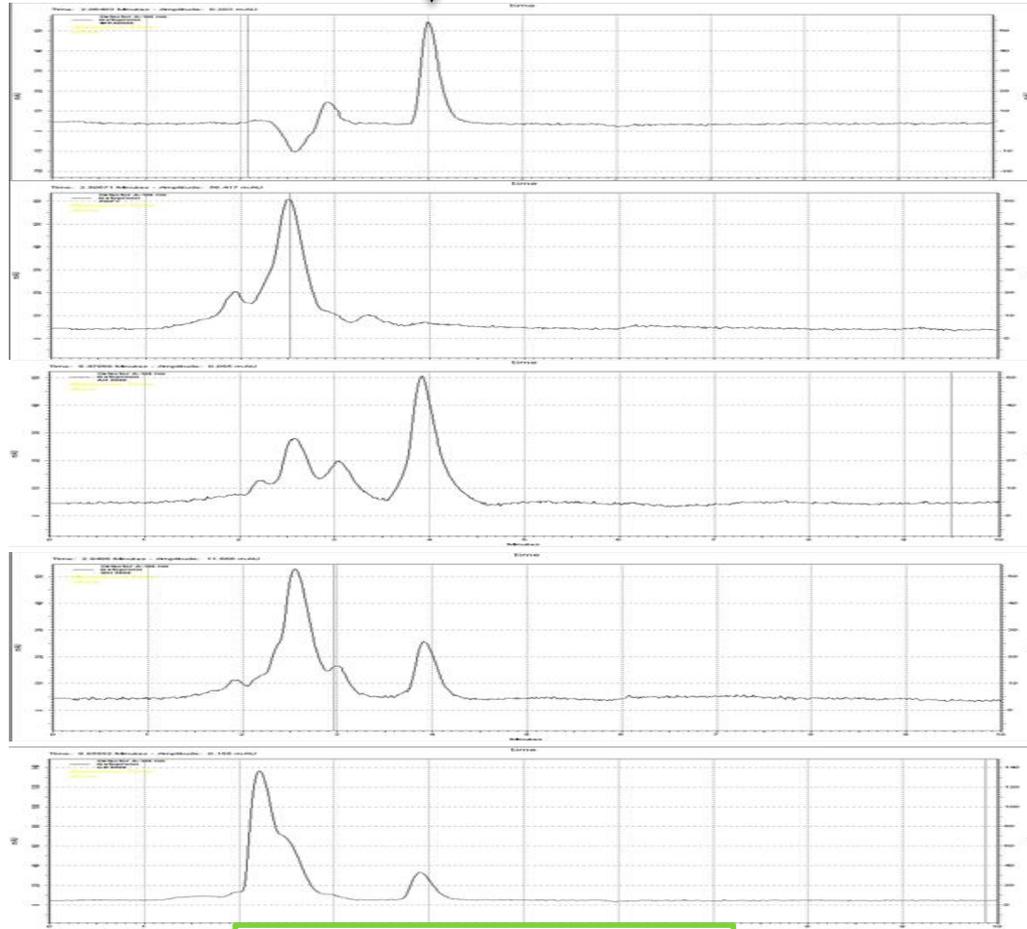
STANDARD

PLASMA  
EXEMPT DE MP

PLASMA A

PLASMA B

PLASMA C



TR:  $4,11 \pm 0,23$  min



### III. 5. DETERMINATION DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE EN METOPROLOL

<b>Patients</b>	<b>R</b>	<b>E</b>	<b>D</b>	<b>Q</b>	<b>H</b>
A	241,53	227,57	23,16	7,79	-
B	342,72	321,60	139,11	65,59	17,44
C	292,09	225,13	95,40	67,11	35,36
<b>Moyenne</b>	<b>292,11</b>	<b>258,10</b>	<b>85,89</b>	<b>46,83</b>	<b>17,60</b>
Ecart-type	50,60	55,00	58,56	33,82	17,68
ETR (%)	<b>17,32</b>	<b>21,31</b>	<b>68,17</b>	<b>72,22</b>	<b>100,45</b>

ETR (%): écart-type relatif



# III. 6. RESULTATS DU TEST PHARMACOLOGIQUE

ISO  $10^{-8}$  M SEUL

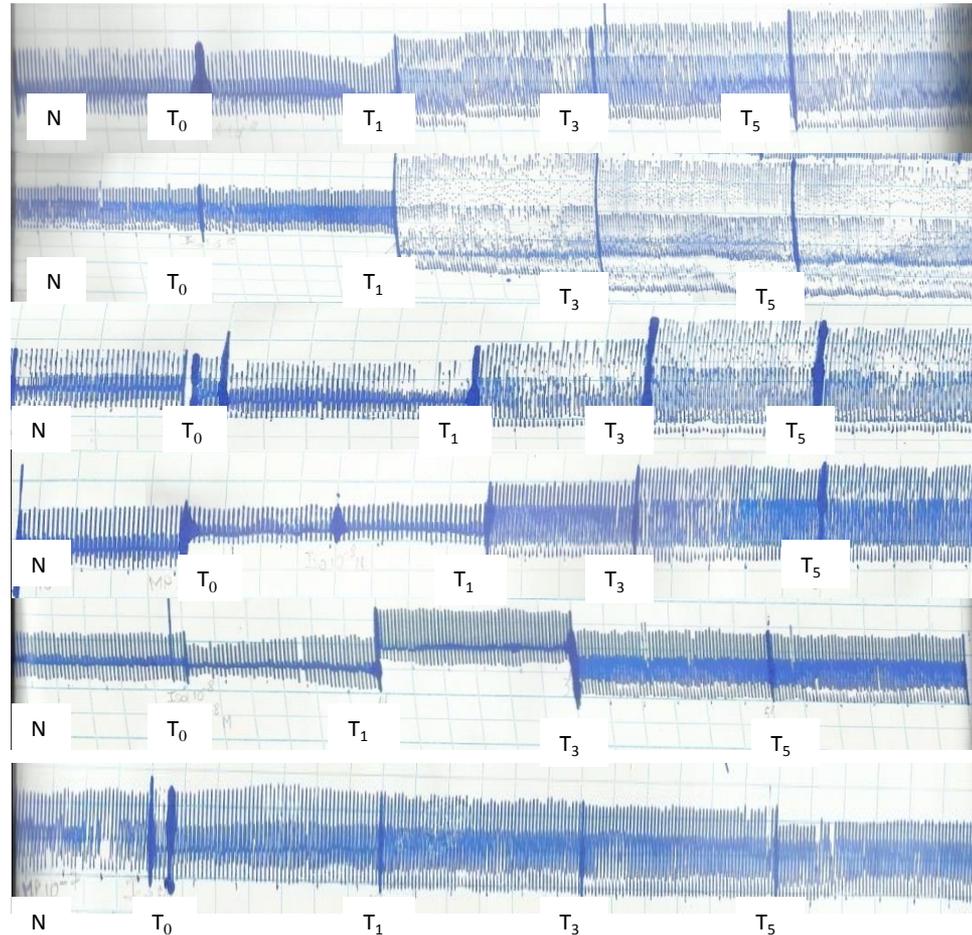
ISO + MP  $10^{-9}$  M

ISO + MP  $5 \times 10^{-9}$  M

ISO + MP  $10^{-8}$  M

ISO + MP  $5 \times 10^{-8}$  M

ISO + MP  $10^{-7}$  M



Réponse contractile des oreillettes isolées de cobaye à une stimulation par l'isoprénaline

# IV. CONCLUSION

Influence du fractionnement sur les paramètres pharmacotechniques, pharmacocinétiques et pharmacologiques

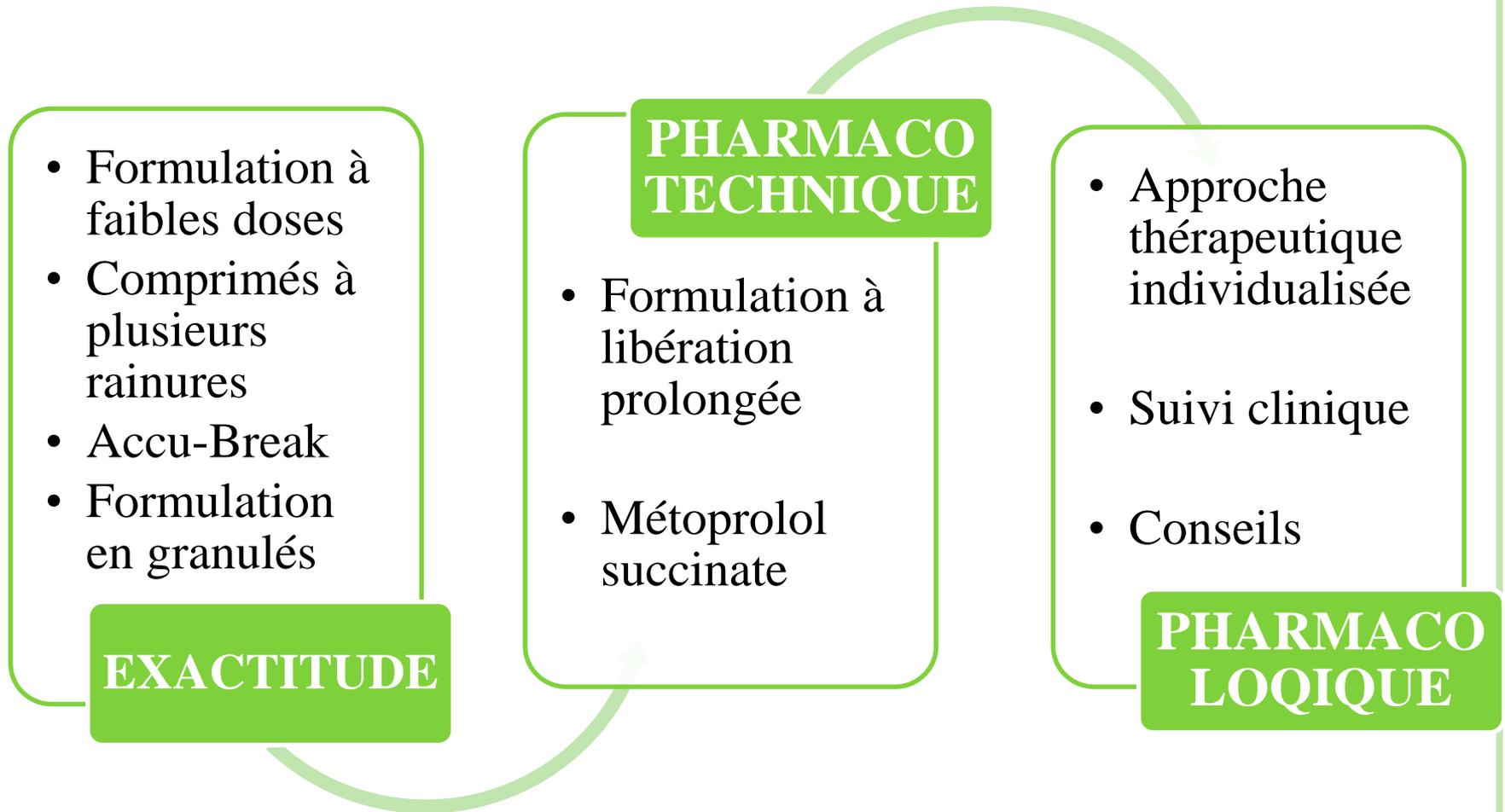
Paramètres	CE	CD	CQ	CH
Variation de masse	✓	✓	✗ (45%)	✗ (75 %)
Uniformité de teneur en PA	✓	✓	✗ (20 %)	✗ (40%)
Variation du taux de dissolution	✓	✓	✗	✗
Temps de désintégration	✓	*	* *	* *
Concentration plasmatique	✓	*	* *	* *

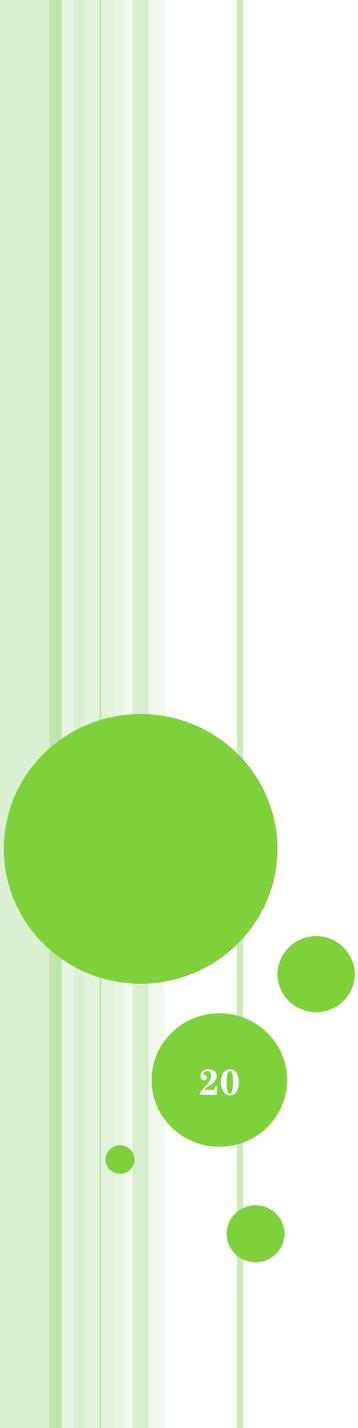
Seuil de signification

\* :  $p < 0,05$

\* \* :  $p < 0,001$

# IV. CONCLUSION





**MERCI DE VOTRE AIMABLE  
ATTENTION!**

20