

# DÉVELOPPEMENT D'UNE SOLUTION BALANÇÉE : NOUVELLE ALTERNATIVE THÉRAPEUTIQUE POUR LE CHOC HYPOVOLÉMIQUE EN ALGÉRIE

NEHAL. Chahinez<sup>1,2</sup>, DJAIL. Meriem<sup>1</sup>, DJEZZAR. Fatima Ikram<sup>1</sup>, GHANASSI. Fatma Zohra<sup>1,2</sup>

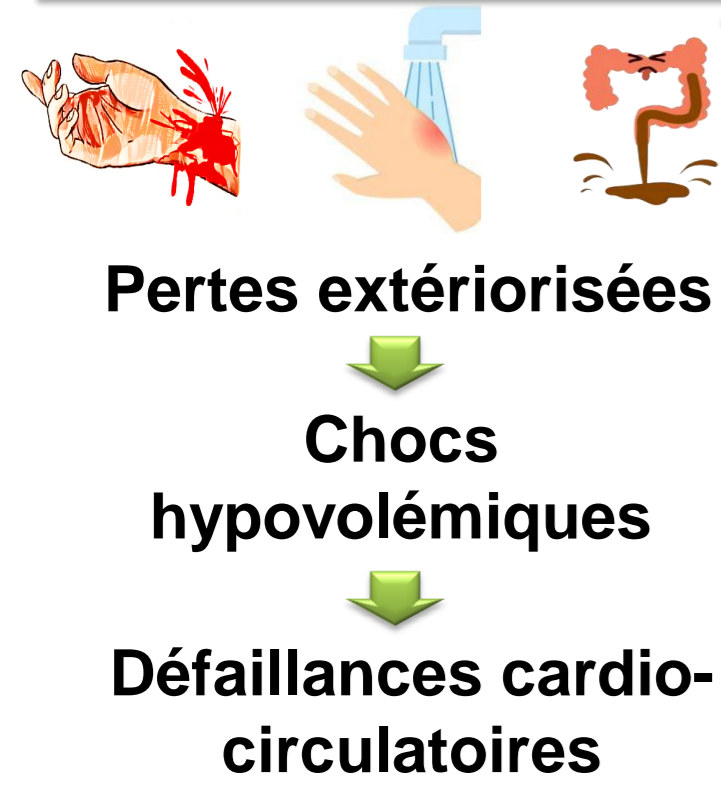
<sup>1</sup> Faculté de Pharmacie, Université d'Alger 1, Alger, Algérie

<sup>2</sup> Laboratoire de Recherche de Pharmacie Galénique Industrielle, Université d'Alger 1, Alger, Algérie

**Résumé :** Les solutés cristalloïdes représentent souvent le traitement de première intention pour la prise en charge des états de choc hypovolémique absolus ou relatifs. Cependant, l'administration de sérum salé à 0,9 % apporte une charge chlorée élevée, responsable d'une acidose hyperchlorémique, dont l'impact clinique se manifeste par des défaillances d'organes, principalement au niveau du rein et des plaquettes. L'objectif de ce travail a consisté en la formulation et l'optimisation d'une solution balancée de NaCl de charge réduite en chlore comblée avec des anions organiques métabolisables tels que le lactate et le bicarbonate. Une étude approfondie a été menée afin d'orienter le choix de la voie d'administration, du matériel utilisé, ainsi que des différents composants de la formule (PA, excipients et article de conditionnement). Trois solutions balancées ont été formulées et contrôlées pour leur limpidité, neutralité, osmolarité, isotonie et leurs teneurs en ions. Une solution des trois était trouble suite à la formation de précipités blancs dû à une interaction entre le carbonate et le calcium. La deuxième formulation présentait une neutralité instable jugée donc non conforme. La dernière formulation était limpide exempte de particules et présentait une neutralité, osmolarité, isotonie et teneur en Na, K, Cl et Mg conformes aux spécifications. Une des trois formules proposées pourrait offrir la possibilité de mettre à la disposition du patient Algérien un produit local, qui limite les effets indésirables des cristalloïdes non balancés. Toutefois, ce travail ouvre de nombreuses perspectives pour la maîtrise de la qualité microbiologique ainsi que la stabilité de la solution afin de statuer sur la conformité et l'efficacité du produit final.

**Mots-clés:** Acidose hyperchlorémique, Cristalloïde, Formulation, Hypovolémie, Solution balancée,

## I. Introduction



CAT

Remplissage vasculaire :

- Colloïdes : Naturels : Albumine  
Synthétiques : Gélatine, dextran, hydroxyéthylamidon
- Cristalloïdes : Sérum salé isotonique 0,9%  
Plasmalyte®  
Lactate Ringer®

## Problématique



- Sérum salé isotonique 0,9% : Apparition d'une acidose hyperchlorémique
- Plasmalyte® : Présence de l'acétate connu pour sa toxicité pour l'organisme
- Lactate Ringer® : Concentration faible en Na<sup>+</sup> et élevée en Cl<sup>-</sup>

## Objectifs



- Formulation d'un produit de compositions intermédiaire entre celles du Plasmalyte® et du Lactate Ringer®, où la concentration du chlore est diminuée.
- Remplacer le chlore par des anions organique tels que le bicarbonate et le Lactate, en respectant l'équilibre acido-basique sanguin.
  - Pallier l'hyperchlorémie.

## II. Matériels et Méthode

### Matières premières

- Chlorure de Sodium (BIOCHEM)
- Chlorure de Calcium (BIOCHEM)
- Chlorure de potassium (SIGMA-ALDRICH)
- Chlorure Magnésium (SIGMA-ALDRICH)
- Lactate de Sodium (SIGMA-ALDRICH)
- Bicarbonate de Sodium (BIOCHEM)
- Acide chlorhydrique
- L'eau pour préparation injectable (WIPACK –Algérie)

### Choix de la voie d'administration : IV

Action immédiate, Administration chez les malades comateux et nourrissons, Administration de grands volumes

### Choix du principe actif

Composition (mmol/L)	Plasma humain	plasmalyte	Lactate Ringer	F1	F2	F3
Na <sup>+</sup>	140	140	130	140	140	140
Cl <sup>-</sup>	110	98	113	98	98	98
K <sup>+</sup>	05	05	5.4	05	05	05
Ca <sup>2+</sup>	2.2	00	1.8	02	/	/
Mg <sup>2+</sup>	01	1.5	00	01	01	/
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24	00	00	25	24	27
Lactate de sodium	01	00	27.7	28	25	20
Acétate	00	27	00	/	/	/

Composition (g/L)	F1	F2	F3
NaCl	5.0842	5.3180	5.4349
KCl	0.3727	0.3727	0.3727
CaCl <sub>2</sub>	0.222	/	/
MgCl <sub>2</sub>	0.2033	0.2033	/
Lactate de sodium	5.229	4.6691	3.7357
MCO <sub>3</sub> Na	2.1002	2.0162	2.2682

### Choix des excipients : EPPA

### Choix de l'article de conditionnement :

Flacons en verre transparent

### Choix du procédé de fabrication



### Contrôles effectués

- Contrôle des matières premières : identification, pureté,....
- Contrôle du produit fini :
  - Vérification de la limpidité
  - Mesure du pH
  - Mesure de l'osmolarité
  - Dosage des électrolytes
    - Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> et Cl<sup>-</sup> par SAA
    - Mg<sup>2+</sup> et Ca<sup>2+</sup> par complexométrie
    - HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> par titrimétrie
  - Calculs du SID
  - Etude de l'isotonie

## III. Résultats et discussion

### 1- Vérification de la limpidité

Formule F2 et F3: limpides et exemptes de particules

Formule F1: Formation de précipités blancs au fond du flacon

Etude des incompatibilités substances actives-excipients  
 $CaCl_2(aq) + NaHCO_3(aq) \rightarrow H_2O(l) + CO_2(g) + NaCl(aq) + CaCO_3(s)$   
 $MgCl_2(aq) + NaHCO_3(aq) \rightarrow H_2O(l) + CO_2(g) + NaCl(aq) + MgCO_3(s)$   
 Excès de CO<sub>2</sub> → réaction inverse induisant la dissolution de ces précipités

### 2- Mesure du pH

Paramètre Physico-chimique	Solution	Plasma humaine	NaClO 9%	Lactate Ringer	plasmalyte	F1	F2	F3
PH mesuré		7.35-7.40	7.02	6.62	7.4	8.5	8.45	8.15
Valeur HCl		/	/	/	/	06	5.5	4.5
PH ajusté par 100ml de solution balancé		/	/	/	/	7.40	7.38	7.37

Après 24h : augmentation du pH des 03 solutions balancées F1/F2/F3

### 3- Mesure de l'osmolarité

Paramètre Physico-chimique	Solution	Plasma humaine	NaClO 9%	Lactate Ringer	Plasmalyte	F1	F2	F3
Mesure osmolarité (mmol/L)		275-295	308.3	274	294	263	268	262

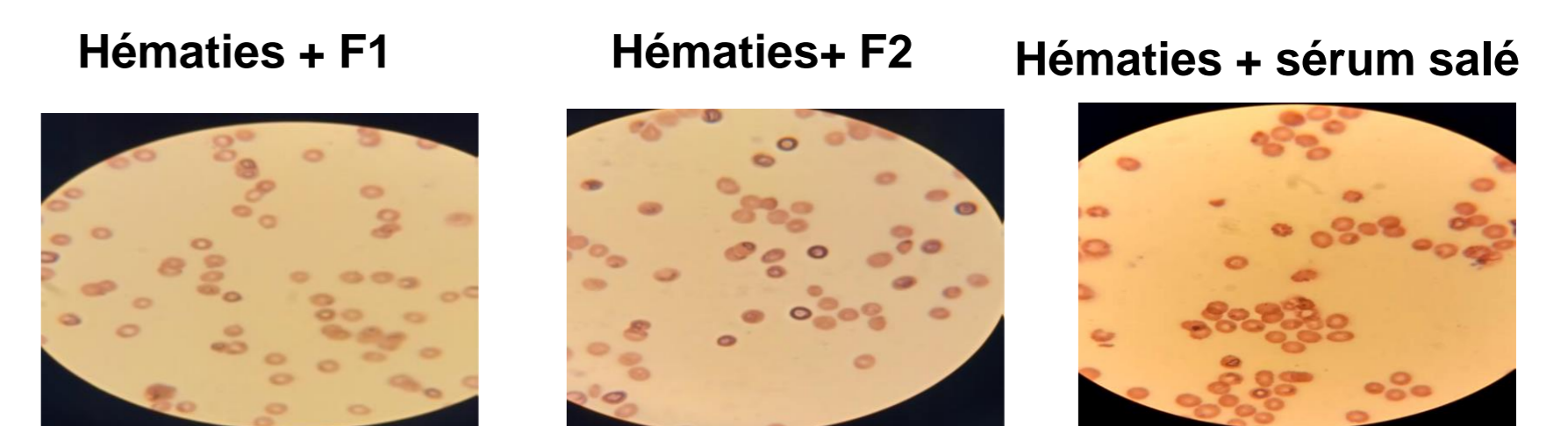
### 4- Dosage des électrolytes

Paramètre	Solution		F1	F2
	Valeur mesuré	Taux de recouvrement		
[Na <sup>+</sup> ]	135	96.42	134	95.71
[Cl <sup>-</sup> ]	96	97.95	96	97.95
[K <sup>+</sup> ]	4.9	98	4.7	94
[Mg <sup>2+</sup> ]	1.02	102	0.96	96
[Ca <sup>2+</sup> ]	0.97	48.5	/	/
[Lactate]	30.3	108.21	23.6	94.4
[Bicarbonate]	22.4	93.33	/	/

### 5- Calcul des SID

Paramètre Physico-chimique	Solution	Plasma humaine	NaClO 9%	Lactate Ringer	plasmalyte	F1	F2	F3
SID meq/L		40	0	28	50	28	25	27

### 6- Etude de l'isotonie



- Aucun phénomène d'hémolyse des hématies mises en contact avec la F2, F3 et le sérum salé 0,9%
- Légère plasmolyse des hématies mises en contact avec le sérum salé 0,9%

## IV. Conclusion

A travers ce travail, trois formules de solutions balancées ont été proposées dont une était capable de produire un produit répondant aux critères requis pour les préparations parentérales. Par ailleurs, la stérilité et l'absence d'endotoxines de ces solutions n'ont pas été garantis, Aussi, le débat reste ouvert pour le type d'anion organique idéal à utiliser.

Cette étude pourrait offrir la possibilité de mettre à la disposition du patient Algérien un produit local, fabriqué à partir des matières premières disponibles, et qui limite les effets indésirables des cristalloïdes non balancés (NaCl 0.9 %).

De nombreuses perspectives d'expérimentations peuvent être ouvertes afin de statuer sur la conformité et l'efficacité du produit par l'étude de la stérilité, la recherche des endotoxines, l'étude de stabilité et la réalisation des essais in vivo et des essais cliniques.

## V. Bibliographie

- Recommandations pour la pratique clinique. - Remplissage vasculaire des hypovolémies relatives ou absolues. -Réan. Urg. 1997 ; 6 (3 bis) 331-427.
- Sztark F., Gekiere J.P., Dabadie P., Effets hémodynamiques des solutions salées hypertoniques. Ann Fr AnestRéanim 1997 ;16 :282-91.
- Alexandre OUATTARA. Solutés de remplissage vasculaire, Université Bordeaux, Juin 2013.
- Sonia Abid. Comparaison rétrospective d'un soluté cristalloïde balancé au sérum salé isotonique pour la réanimation du choc septique, Académie de Paris, étude pilote 2016-2017.
- E. Besnier S. Grange F. Tamion. Solutés balancés en réanimation, Springer Réanimation volume 25, pages212–220 (2016).
- Le Hir A, Chaumeil J-C, Brossard D. Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Paris: Elsevier Masson; 2009.
- J.P Cristol, B. Balint 1, B. Canaud, M.-F. Daures. Methodes de dosage du sodium dans les liquides biologiques, Elsevier Masson SAS; (2007) S104- S111.
- Direction de la Qualité du Médicament. PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 8 e EDITION Vol. 1. Conseil de l'Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France ; 2007.