

ETUDE DE LA NALBUPHINE ADMINISTRÉE PAR SERINGUE ÉLECTRIQUE EN SERVICE PÉDIATRIQUE : VALIDATION DE LA MÉTHODE DE DOSAGE, ÉTUDE DE DÉGRADATION FORCÉE ET STABILITÉ EN CONDITIONS RÉELLES

Vincent ARCANI¹, Missita FOFANA¹, Inès JACQUET¹, Caroline CASTERA-DUCROS¹, Edouard LAMY¹, Nicolas PRIMAS¹, Christophe CURTI¹, Patrice VANELLE¹

¹Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutiques (SCQIP), Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM)

INTRODUCTION

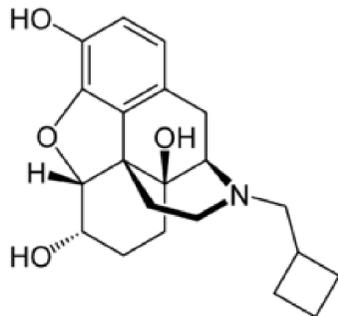
Nalbuphine : Opiacé semi-synthétique - série des **phénanthrènes**. Agoniste des **récepteurs κ** et antagoniste des **récepteurs μ** aux opioïdes.

Contexte : nouveau protocole d'administration en cardiologie pédiatrique \Rightarrow **étude de la stabilité en conditions réelles**.

Objectifs : ❶ **Valider la méthode de dosage** de la nalbuphine par chromatographie liquide haute performance (CLHP) \Rightarrow essais de linéarité, répétabilité et fidélité intermédiaire.

❷ Etude de **dégradation forcée**.

❸ Etude de son **devenir selon les conditions d'utilisation**.



MATERIEL & METHODES

☑ CLHP couplée à un détecteur UV/visible :

- Mode isocratique : tampon acétate 5 mM à pH 5,5 (70%) et ACN (30%).
- Colonne (Stability[®] 100 Basic C18 25 cm x 4,6 mm x 5 μ m) maintenue à 50 °C.
- Débit : 0,8 mL/min, $\lambda_{\text{détection}}$: 284 nm et volume d'injection : 20 μ L.

☑ **Linéarité** : gamme d'étalonnage de 0,02 mg/mL à 4,00 mg/mL (8 points)

\Rightarrow balayer les concentrations des seringues électriques qui seront analysées.

☑ **Répétabilité** : 3 échantillons de concentration 0,04, 1,00 et 4,00 mg/mL passant 18 fois de suite sur le même automate.

☑ **Fidélité intermédiaire** : 3 échantillons de concentration 0,04, 1,00 et 4,00 mg/mL analysés 18 fois \Rightarrow 5 opérateurs, 1 semaine d'intervalle, 2 CLHP différentes.

☑ **Essais de dégradation forcée** : mimer des conditions acides, basiques, oxydantes, ainsi que la chaleur et la lumière \Rightarrow apparition de possibles produits de dégradation, on recherche entre 10 et 30 % de dégradation.

RESULTATS

$R^2 \in [0,9991 ; 0,9998]$

Biais et CV < 5 % aux concentrations :

0,32 – 1,00 – 2,00 – 3,00 – 4,00 mg/mL

\Rightarrow **linéarité** sur cette gamme de concentration.

Biais et CV > 5 % aux concentrations :

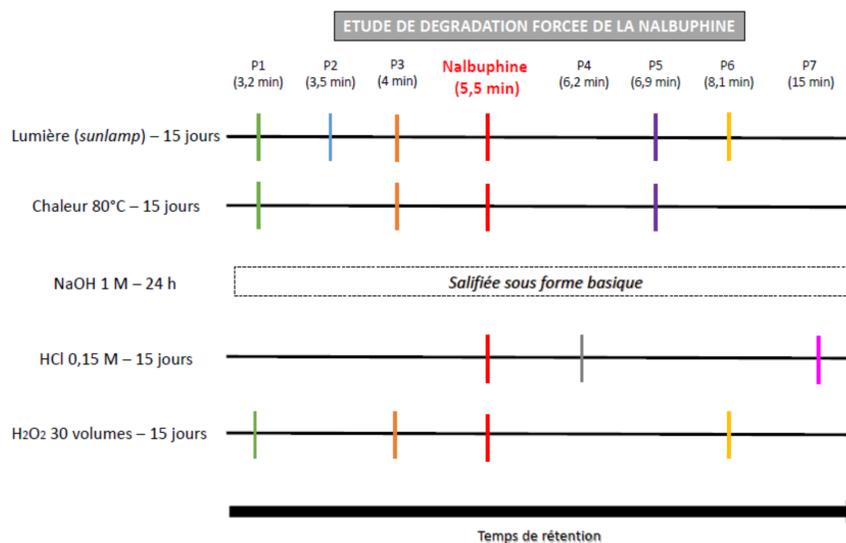
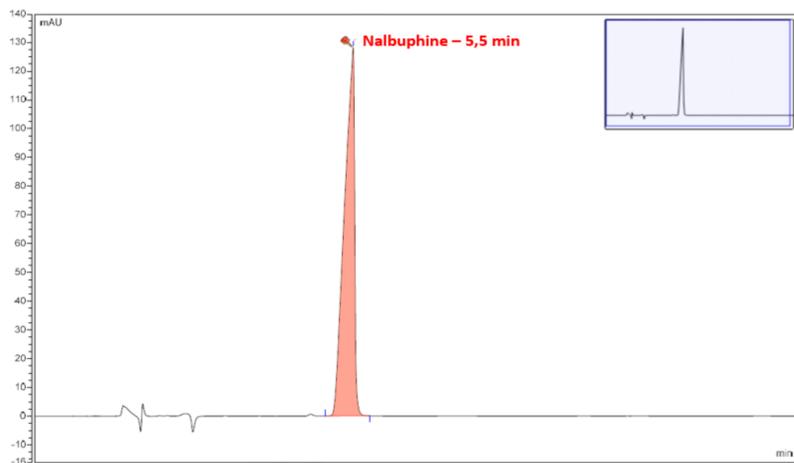
0,02 – 0,04 – 0,08 mg/mL

\Rightarrow **absence de linéarité** sur cette gamme de concentration.

Limite de quantification : 0,32 mg/mL.



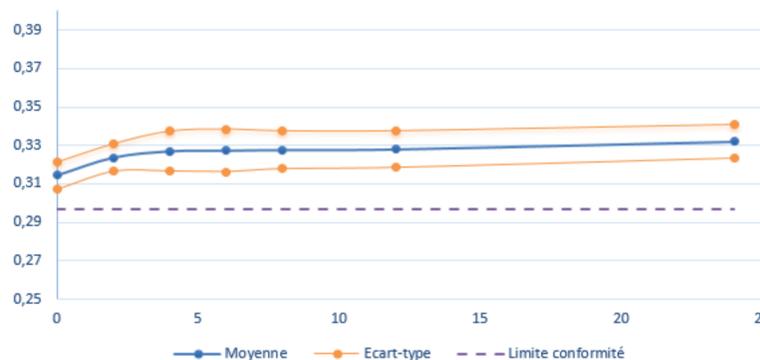
Etude de stabilité des seringues électriques à la concentration la plus élevée utilisée : 0,33 mg/mL
 \Rightarrow appartient au domaine de linéarité retrouvé lors de la validation de la méthode



Temps prélèvement	T0	T2	T4	T6	T8	T12	T24
pH	3,80	3,86	3,80	3,74	3,77	3,82	3,76
Concentration moyenne	0,314	0,324	0,327	0,327	0,328	0,328	0,332

Variation du pH et de la concentration en fonction du temps dans les seringues électriques

Stabilité SE Nalbuphine 0,33 mg/mL



DISCUSSION & CONCLUSION

La méthode de dosage est **validée statistiquement**, nous permettant ainsi de réaliser des études de stabilité qui ont mis en évidence une **absence de dégradation de la Nalbuphine à la concentration de 0,33 mg/mL, utilisée en service**. Les protocoles d'administration en seringues électriques **peuvent donc être mis en place**. Par ailleurs, une **adsorption de la Nalbuphine** dans la tubulure de l'ordre de **10%** a été relevée.