

# Elaboration et validation d'une méthode de dosage du Tramadol et du Nefopam en solution pour l'étude de stabilité de médicaments expérimentaux

A. DURAND<sup>1</sup>, F. MAILLARD<sup>2</sup>, V. DELANNOY<sup>1</sup>, I. SOULAIROL<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup> Pharmacie à Usage Intérieure, Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes, France. <sup>2</sup> Unité de Contrôle de la Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes, France <sup>3</sup> ICGM, Université de Montpellier, France



**NÉFOPAM** 

225 nm

0,65

1,16

# **INTRODUCTION**

L'Unité de Préparation des Médicaments a été sollicitée pour la fabrication des unités de traitements (UT) dans le cadre d'une étude clinique institutionnelle évaluant une prise en charge antalgique multimodale par Tramadol, Nefopam, Ketamine et Remifentanil chez les patients sous ventilation mécanique en réanimation. L'inclusion doit être réalisée dans les 24h suivant l'intubation et la durée de traitement est de 72h soit une fabrication de 43 UT par patient. En raison du délai d'inclusion et du volume de production, la fabrication de kits pour 72h de traitement a été envisagée. Les données de stabilité dans la littérature aux concentrations souhaitées pour la Kétamine et le Rémifentanil étaient suffisantes (> à 14 jours) contrairement à celles du Néfopam (48h)1 et du Tramadol (14 jours)2

#### **OBJECTIF**

Elaborer et valider une méthode de dosage indicatrice de stabilité commune pour les solutions de :

- Tramadol (en seringue polypropylène): 10.3 mg.ml<sup>-1</sup>
- Néfopam (en seringue polypropylène): 2.5 mg.ml<sup>-1</sup>
- Mélange Tramadol (0.943 mg.ml-1) + Néfopam (0.377 mg.ml-1) en solution dans du NaCl 0.9% (poche en polvoléfine)

Tests de dégradation forcée (Temps de rétention relatif du ou des produit(s) de dégradation)

**TRAMADOL** 

270 nm

0,79 et 4,99

1,18

Hydrolyse basique & Oxydation : aucun produit de dégradation observée dans les conditions de l'étude

### **RESULTATS**

### **MATERIELS & METHODES**

La méthode analytique développée a été réalisée par HPLC :

Caractéristiques HPLC								
Phase stationnaire	Phase mobile	Débit de pompe	Volume d'injection					
Colonne Gravity C18 152x4,6 mm, 5µm	<ul><li>80% de tampon phosphate (pH 3)</li><li>20% d'acétonitrile</li></ul>	2 ml.min <sup>-1</sup>	10 μl					

Paramètres de validation analytique							
Gamme d'étalonnage	Tramadol + Néfopam en mélange	<b>Tramadol</b> : 0.6 à 1.35 mg.ml <sup>-1</sup> <b>Néfopam</b> : 0.125 à 0.5625 mg.ml <sup>-1</sup>					
Répétabilité	<b>6 répétitions du dosage</b> de chaque produit Tramadol / Néfopam / mélange Tramadol + Néfopam						
Fidélité intermédiaire	6 séries (alternance de manipulateur entre chaque série) : 1 série/jour - 3 manipulateurs distincts						
Dégradations forcées	Hydrolyse acide	1N HCl, 60°C, 4h					
	Hydrolyse basique	1N NaOH, 60°C, 4h					
	Oxydation	H2O2 à 3%, 60°C, 4h					
	Lumière UV	365 nm, 4h					

Validation analytique				lests	de dégradation	on torcée (	Temps a	
	TRAMADOL		NÉI	FOPAM				
Temps de	6,33 min		18,44 min		Longueur d'onde  Hydrolyse acide  Oxydation			
rétention								
Coefficient de corrélation			R > 0,999					
	Seul 10.3 mg.ml <sup>-1</sup>	En mélange 0.943 mg.ml <sup>-1</sup>	Seul   2.5 mg.ml <sup>-1</sup>	En mélange 0.377 mg.ml <sup>-1</sup>	uV Potht:180	olyse basique &	Támain 001 led DDA	Ch1 225nm 4n
Concentration moyenne (mg/ml ± écart type)	10,374 ± 0,110	0,950 ± 0,005	2,491 ± 0,014	0,376 ± 0,001	Data 2160 Data 3160 350000 Data 4160 Data 5160	32023 Nefopam Hydrolyse A 32023 Nefopam Cxydation 32023 Tramadol Cydation 32023 Tramadol Hydrolyse A Tramadol tR=6.33	cide 005 lcd PDA Ch1 010 lcd PDA Ch1 225n 096 004.lcd PDA Ch2 cide 002.lcd PDA Ch3	225nm,4nm m,4nm 270nm,4nm 270nm,4nm
Répétabilité (CVr)	0,45 %	0,04 %	0,32 %	0,07 %	200000			
Fidélité intermédiaire (CVfi)	1,14%	0,60%	0,58 %	0,37 %	150000	PD 1 TRA Hyd Acide	PD 2 TRA Oxydation	PD 3 N Hyd Ac
<b>Précision</b> % (± écart type)	100,72 ± 1,07	100,70 ± 0,55	99,62 ± 0,54	99,89 ± 0,34	50000 tR=4.94	11/-7.55	tR=11	

#### Tramadol tR=6.33 Néfopam PD 2 TRA tR=18.44 PD 5 TRA PD 4 NEF PD 1 TRA PD 3 NEF Oxydation Hyd Acide Hyd Acide Oxydation tR=7.53 tR=29.99 tR=4.94 tR=11.94 tR=21.23

# CONCLUSION

La méthode de dosage indicatrice de stabilité a été validée conformément aux recommandations du guide du GERPAC<sup>3</sup>. La mise au point d'une méthode commune pour le dosage simultané du Tramadol et du Néfopam, pour la réalisation d'une étude de stabilité, est un atout, permettant notamment d'optimiser le temps de manipulation.

PD TRA: Produit de dégradation du Tramadol PD NEF: Produit de dégradation du Nefopam

<sup>1</sup>D'Huart. et al. Etude de stabilité physico-chimique d'une solution de néfopam et d'un mélange néfopamdropéridol dilués en seringues polypropylène pour les services de soins intensifs. Hopipharm, 2019. <sup>2</sup> Gu J. et al. Long term stability of Tramadol and Ketamine solutions for patient-controlled analgesia delivery. Med Sci Monit, 2015.

<sup>3</sup> SFPC et GERPAC. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. 1<sup>ère</sup> édition, avril 2013.