

Stabilité d'une solution injectable de kétamine, morphine et lorazépam en seringue à 5±3°C

M.-L. Col soul, J.-D. Hecq, L. Defrene, N. Goderniaux, M. Closset, L. Soumoy, B. Bihin, J. Jamart, L. Galanti
CHU UCL Namur, 1 avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium



CONTEXTE ET OBJECTIF

Une solution de kétamine, morphine et lorazépam est injectée aux patients en soins palliatifs dans le but de soulager la douleur. La connaissance de la stabilité de cette solution permettrait d'envisager sa préparation en lots et à l'avance par une unité centrale de reconstitution d'injectables (UCRI). L'objectif de cette étude était d'évaluer la stabilité physico-chimique de ce mélange dans des seringues à 5±3°C à deux niveaux de concentrations différents couramment utilisés.

MÉTHODE

- Cinq seringues préparées sous conditions aseptiques pour chaque niveau de concentration
 - o Concentration faible : kétamine 1,5 mg/ml, morphine 1,5 mg/ml et lorazépam 0,1 mg/ml
 - o Concentration haute : kétamine 5 mg/ml, morphine 6 mg/ml et lorazépam 0,3 mg/ml
 - Stockage des solutions : 5±3°C pendant 25 jours
 - Evaluation de la stabilité : chaque jour la première semaine, puis 3 fois par semaine
- Stabilité physique :**
- o Inspection visuelle → détection de particules ou d'un changement de couleur
 - o Inspection microscopique → recherche de cristaux
 - o pH → évaluation de sa stabilité
 - o Densités optiques (350, 410 et 550 nm) → évaluation de la turbidité de la solution
- Stabilité chimique :**
- o Chromatographie Liquide à Ultra-Haute Performance (CLUHP) – détecteur à barrette de diodes → mesure des concentrations des molécules
 - o Solutions considérées chimiquement stables tant que la limite basse de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% restait supérieure à 90% de la concentration initiale (recommandations de l'ICH).

RESULTATS

Stabilité physique :

- Des cristaux étaient visibles à l'œil nu après 23 jours (solutions de faible concentration) et 11 jours (solutions de haute concentration).
- Quelques cristaux étaient observés au microscope après 7 jours dans les solutions de haute concentration (Fig. 1)
- Le pH était stable
- Les densités optiques à 410 et 550 nm étaient stables
- Une diminution de la densité optique à 350 nm était observée après 11 jours (solutions de faible concentration) et 7 jours (solutions de haute concentration), suggérant la dégradation d'un composé absorbant à cette longueur d'onde

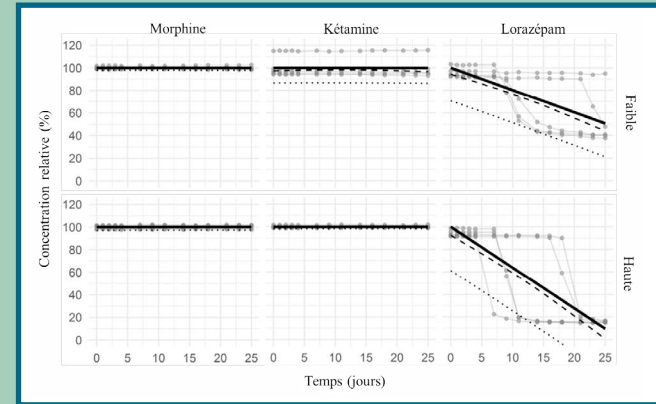
Stabilité chimique (Fig. 2):

- La kétamine et la morphine étaient stables pendant 25 jours
- Le lorazépam était instable après 3 jours (solutions de faible concentration) et 1 jour (solutions de haute concentration)

Fig. 2: Concentration relative en fonction du temps pour la morphine, la kétamine et le lorazépam dans les solutions de faible et de haute concentrations. Gris = observations dans chaque seringue, ligne noire = régression linéaire, ligne tiretée = intervalle de confiance unilatéral à 95%



Fig. 1: Cristaux observés au microscope après 7 jours dans les solutions de haute concentration



CONCLUSION

Les solutions injectables de kétamine, morphine et lorazépam utilisées en soins palliatifs sont instables à 5±3°C après 3 ou 1 jour(s) en fonction de la concentration. Par conséquent, il n'est pas possible d'envisager leur préparation à l'avance par une UCRI.