

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, Néfopam, Ketamine et Remifentanyl 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 Remifentanyl 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⁻¹
- Néfopam (en seringue polypropylène) : 2.5 mg.ml⁻¹
- Mélange Tramadol (0.943 mg.ml⁻¹) + Néfopam (0.377 mg.ml⁻¹) en solution dans du NaCl 0.9% (poche en polyoléfine)

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 style="list-style-type: none"> • 80% de tampon phosphate (pH 3) • 20% d'acétonitrile 	2 ml.min ⁻¹	10 µl

Paramètres de validation analytique

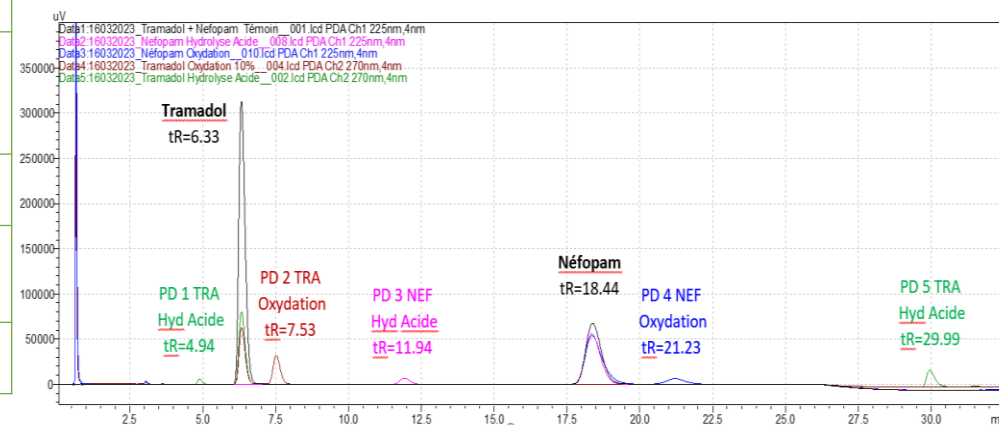
Gamme d'étalonnage	Tramadol + Néfopam en mélange	Tramadol : 0.6 à 1.35 mg.ml ⁻¹ Néfopam : 0.125 à 0.5625 mg.ml ⁻¹
Répétabilité	6 répétitions du dosage de chaque produit Tramadol / Néfopam / mélange Tramadol + Néfopam	
Fidélité intermédiaire	6 séries (alternance de manipulateur entre chaque série) : 1 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

	TRAMADOL		NÉFOPAM	
	Seul 10.3 mg.ml ⁻¹	En mélange 0.943 mg.ml ⁻¹	Seul 2.5 mg.ml ⁻¹	En mélange 0.377 mg.ml ⁻¹
Temps de rétention	6,33 min		18,44 min	
Coefficient de corrélation	R > 0,999		R > 0,999	
Concentration moyenne (mg/ml ± écart type)	10,374 ± 0,110	0,950 ± 0,005	2,491 ± 0,014	0,376 ± 0,001
Répétabilité (CVr)	0,45 %	0,04 %	0,32 %	0,07 %
Fidélité intermédiaire (CVfi)	1,14 %	0,60 %	0,58 %	0,37 %
Précision % (± écart type)	100,72 ± 1,07	100,70 ± 0,55	99,62 ± 0,54	99,89 ± 0,34

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

	TRAMADOL	NÉFOPAM
Longueur d'onde	270 nm	225 nm
Hydrolyse acide	0,79 et 4,99	0,65
Oxydation	1,18	1,16
Hydrolyse basique & Oxydation : aucun produit de dégradation observée dans les conditions de l'étude		



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

CONCLUSION

La méthode de dosage indicatrice de stabilité a été validée conformément aux recommandations du guide du GERPAC³. 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.

¹ D'Huart. et al. Etude de stabilité physico-chimique d'une solution de néfopam et d'un mélange néfopam-dropréridol dilués en seringues polypropylène pour les services de soins intensifs. Hopipharm, 2019.

² Gu J. et al. Long term stability of Tramadol and Ketamine solutions for patient-controlled analgesia delivery. Med Sci Monit, 2015.

³ SFPC et GERPAC. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. 1^{ère} édition, avril 2013.