

Etude de la stabilité physico-chimique à long terme d'un mélange de chlorhydrates de morphine et de kétamine dans des seringues en polypropylène à température ambiante.

Devis L¹, Closset M^{1,2}, Bihin B^{2,3}, Jamart J², Soumoy L^{2,4}, Hubert J^{2,4}, Lombet L⁴, Galanti L², Hecq JD², Colsoul ML^{1,2,*}, Catry E^{1,2,*}

¹Department de Biologie Médicale, CHU UCL Namur, Yvoir, Belgique

²Drug Research Stability Group (DRSG), CHU UCL Namur, Yvoir, Belgique

³Unité de Support Scientifique, CHU UCL Namur, Yvoir, Belgique

⁴Département de Pharmacie, CHU UCL Namur, Yvoir, Belgique

* Les 2 auteurs ont contribué de façon identique.



000148

Contexte

- La morphine est un alcaloïde largement utilisé dans la gestion de la douleur qui se lie aux récepteurs mu, delta, et kappa dans les systèmes nerveux central et périphérique.
- La kétamine est un anesthésique dissociatif aux propriétés uniques, agissant principalement sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA).
- En raison de ses avantages en termes de sécurité respiratoire et de bénéfices cardiovasculaires, la kétamine est souvent associée à d'autres analgésiques, notamment les opioïdes, pour réduire les doses nécessaires et les effets indésirables, par exemple lors d'une anesthésie.

Objectifs

Cette étude vise à évaluer la stabilité physico-chimique à long terme d'une association de morphine et de kétamine.

Méthodes

- Cinq seringues en polypropylène contenant une solution finale de 2,0 mg/ml de morphine HCl et 3,3 mg/ml de kétamine HCl ont été préparées dans des conditions aseptiques et conservées à température ambiante (25 +/- 2°C) et à l'abri de la lumière, et analysées régulièrement pendant 49 jours.
- La stabilité physique a été évaluée par inspection visuelle, turbidité, pH et microscopie, tandis que la stabilité chimique a été étudiée en mesurant les concentrations des molécules par chromatographie liquide à ultra-haute performance (CLUHP) avec détecteur à barrette de diodes (Fig 1)

Résultats

- Les résultats démontrent l'absence de précipités macroscopiques ou microscopiques, de changement de couleur significatif, et une légère augmentation non significative de l'absorbance et du pH.
- Concernant la stabilité chimique, la limite inférieure de l'intervalle de prédiction unilatéral de 95 pour cent (LL95PI) reste supérieure à 90 % de la concentration moyenne initiale pour les cinq seringues (Fig 2).

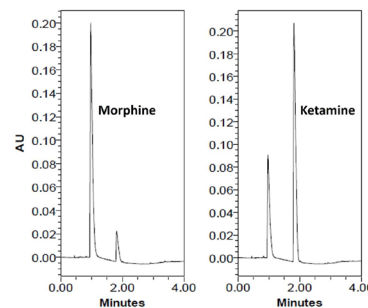


Figure 1 : Chromatogramme de morphine (2 mg/mL) et kétamine (3.3 mg/mL).

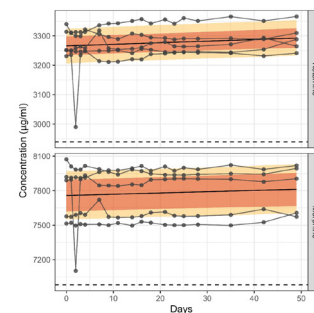


Figure 2 : Concentration ($\mu\text{g/mL}$) de morphine et de kétamine en mélange du jour 0 au jour 49.
Ligne noire : concentrations moyennes ;
bande orange foncé : intervalle de prédiction à 90 %
; bande jaune clair : intervalle de confiance à 90 %

Conclusions

Cette étude confirme la stabilité physico-chimique à long terme de l'association de chlorhydrates de morphine et de kétamine dans des conditions spécifiques de stockage.

Ces résultats suggèrent que l'association de morphine et de kétamine peut être préparée jusqu'à sept semaines à l'avance. Ces résultats sont pertinents pour les services d'anesthésiologie, de gestion de la douleur et de soins palliatifs et ouvrent la voie à une préparation dans une Unité Centrale de Reconstitution d'Injectables.

- Références
- Che T, Roth BL. Molecular basis of opioid receptor signaling. Cell. 2023 Nov 22;186(24):5203-5219.
 - Gao, M., Rejaei, D. & Liu, H. Ketamine use in current clinical practice. Acta Pharmacol Sin 37, 865-872 (2016)
 - Barrett, W., Buxhoeveden, M. & Dhillon, S. Ketamine: a versatile tool for anesthesia and analgesia. Curr Opin Anaesthesiol 33, 633-638 (2020).