

Daval A¹, D'Huart E¹, Blaise F¹, Marquet C¹, Sobalak N¹, Le Quinio P², Demoré B^{1,3}
¹: Pharmacie, CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy. ²: OMEDIT Grand Est, ARS Grand Est, Strasbourg. ³: INSPIIRE, Université de Lorraine, INSERM, Nancy

aline.daval88@gmail.com

Introduction

Utilisation du néfopam en diffuseur portable en ambulatoire :

- ✓ Troubles de la déglutition ou voie orale contre-indiquée
- ✓ Avantages de l'administration IV continue :
 - contrôle plus stable de la douleur dans le temps
 - ↴ effets secondaires

MAIS : aucune donnée de stabilité en diffuseur dans la littérature



Diffuseur portable placé au contact étroit du patient = proche de la T°C corporelle
 → **Données de stabilité nécessaires à minimum 32°C**
(recommandations du NHS)

Objectif

Etudier la stabilité physico-chimique du néfopam :

- ✓ Conservation : 32°C, à l'abri de la lumière
- ✓ Contenant : diffuseur portable élastomérique en silicone (ACE Medical)
- ✓ Analyses à : T0h, T6h et T24h
- ✓ Concentrations : 0,2 et 3,33 mg/mL
- ✓ Solvant : NaCl 0,9%

Matériels et méthode

1) Validation d'une méthode de dosage selon les normes ICH Q2(R1)

- Méthode : CLHP détecteur à barrette de diodes à 225 nm
- Phase stationnaire : Colonne LiChrospher® 12,5 cm, Ø = 4mm, taille des particules= 5 µm, T°C = 40°C
- Phase mobile : 75% Phase A* ; 25% Acétonitrile

*Phase A : 1 mL triéthylamine + 12,008 g KH₂PO₄ + 2 g heptanesulfonate, qsp 1 litre d'eau ultra-pure ; ajustement du pH à 3 avec de l'acide orthophosphorique 85%

- Débit : 2 mL/min
- Volume d'injection : 10 µL
- Dégradation forcée : HCl 1M + 60°C ; HCl 0,2M + 80°C; NaOH 0,01M; UV

2) Etude de la stabilité réalisée sur 24 heures

- Préparation de 3 diffuseurs pour chaque concentration

Critère de stabilité	Stabilité chimique		Stabilité physique	
	pH	CLHP	Examen visuel	Examen subvisuel
Variation de pH inférieure à 1 unité		90% CI < C° < 110% CI + Suivi des produits de dégradation (PD)	Absence de précipité, d'agrégation, de changement de couleur	Containants > 100 mL : < 25 particules de 10 µm/mL et < 3 particules de 25 µm/mL
Conférence de consensus européen (Bardin et al., Ann Pharm Fr, 2011)	Food and Drug Administration, 2008		Monographie 2.9.20 de la Pharmacopée Européenne	Monographie 2.9.19 de la Pharmacopée Européenne

CI = Concentration initiale; C° = Concentration à chaque temps d'analyse; PD = Produit de dégradation

1) Méthode CLHP

- Linéarité : R²> 0,999 (5 points : 120 – 280 µg/mL)
- Capacité indicatrice de stabilité : mise en évidence de PD (entre 1 et 9% de dégradation)
- Répétabilité : [0,20 % - 0,81 %]
- Précision intermédiaire : [1,16 % - 1,95 %]

2) Stabilité chimique

pH Variation : [-0,13 ; +0,01]

3) Stabilité physique

Examen subvisuel

Compteur de particules : PAMAS

✓ = Conforme ; X = Non conforme

Taille des particules	0h		6h		24h	
	10µm	25µm	10µm	25µm	10µm	25µm
0,2 mg/mL	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3,33 mg/mL	X*	✓	✓	✓	✓	✓

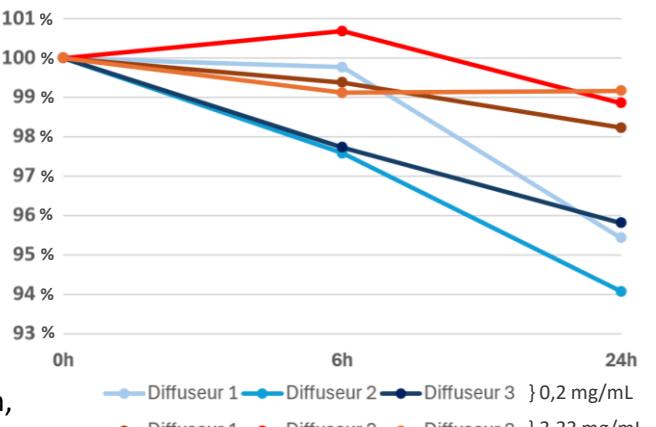
*examen subvisuel considéré conforme dans son ensemble malgré la non-conformité à T0 car conformité aux temps ultérieurs

Examen visuel

Pas de précipité, ni d'agrégation, ni de changement de couleur

CLHP

Concentration en néfopam (en %) en fonction du temps



Conclusion

Stabilité physico-chimique des solutions de néfopam à 0,2 mg/mL et 3,33 mg/mL pendant 24h à 32°C en diffuseur

Amélioration de la prise en charge des patients : possibilité de changer le diffuseur 1 seule fois/jour