

INTRODUCTION

Les mélanges à base de morphine (M), ropivacaïne (R) et ziconotide (Z) pour analgésie intrathécale peuvent être administrés à l'aide de pompes implantables ou de sites intrathécaux. La voie d'administration, le contexte clinique et la diversité de présentation de morphine existante, sont des facteurs nécessitant de sécuriser le circuit de ces préparations. Un contrôle analytique par Chromatographie Liquide Ultra haute Performance (UPLC) couplé à un détecteur à barrettes de diode est systématiquement réalisé. Cette méthode de dosage a été validée selon les normes COFRAC. Pour être libérée, chaque préparation doit satisfaire aux exigences de ce contrôle.




Figure 1: UPLC Acquity® H-Class® (Waters, Guyancourt, France)

OBJECTIF

Evaluer la précision de la composition des Préparations pour analgésie IntraThécale (PIT).

MATERIEL ET METHODE



- Etude observationnelle prospective du 2 novembre 2015 au 31 janvier 2016 inclus.

- Gammes de calibration utilisées : M: [0,1-32 mg/mL] – R [0,312-10 mg/mL] – Z [0,1-4 µg/mL]
- Quantification par UPLC des principes actifs présents dans les PIT produites.
- Limite d'acceptabilité par rapport à la valeur théorique : 10% pour la morphine et la ropivacaïne, 15% pour le ziconotide.

- Toute mesure en dehors des normes entraîne un nouveau prélèvement de la préparation pour un second dosage. Toute mesure en dehors des normes lors du second dosage exclue définitivement la préparation.
- Les résultats ont été analysés d'un point de vue global, puis à l'échelle de chaque molécule avec des regroupements par classe de concentration.

RESULTATS - DISCUSSION

249 PIT

221 mélanges = MRZ*

24 mélanges = MR

4 mélanges = MZ

* M = Morphine
R = Ropivacaïne
Z = Ziconotide

Molécules	n	Concentrations moyennes mesurées +/- écart-type	Erreur moyenne (%) en valeur absolue +/- écart-type
Morphine	249	4,1 +/- 4,4 mg	2,3 +/- 1,8
Ropivacaïne	245	7,9 +/- 2,2 mg*	1,1 +/- 1,1
Ziconotide	225	1,1 +/- 1,2 µg	6,6 +/- 4,4

* La concentration maximum mesurée de la ropivacaïne a été de 9,8 mg/mL.

Ziconotide		
Concentrations (µg/mL)	n	Erreur moyenne (%) en valeur absolue +/- écart-type
]0;0.25[23	9,3 +/- 5,3
[0.25;0.5[41	6,1 +/- 4,0
[0.5;0.75[75	7,1 +/- 4,8
[0.75;1[17	6,7 +/- 3,3
≥ 1	69	5,3 +/- 3,4

Le ziconotide est la molécule du mélange pour laquelle l'erreur moyenne en valeur absolue est la plus élevée. Une homogénéité insuffisante du prélèvement est principalement en cause. Ce critère est primordial pour le dosage compte-tenu des très faibles concentrations de ziconotide dosées et constitue un axe d'amélioration.

Au total, sur la période étudiée : deux PIT non conformes aux dosages ont été exclues puis refabriquées.

CONCLUSION

Cette méthode de dosage fiable, rapide et spécifique, nous permet d'assurer un contrôle ultime du processus de fabrication des PIT. Cette étape a permis d'éviter des événements indésirables en refusant des préparations non conformes, liées à des erreurs de choix de présentation de morphine.

Cette méthode d'analyse, indicatrice de stabilité, nous permettra d'étudier la stabilité physico-chimique de ces mélanges pour analgésie intrathécale.