

Contexte :

Notre pharmacie à usage intérieur a été sollicitée pour réaliser la préparation et le contrôle d'une **solution injectable de lidocaïne et de kétamine (SILK)**. Elle était destinée à évaluer, dans le cadre d'un essai clinique en double aveugle, l'efficacité de la kétamine administrée par mésothérapie (fig. 1) dans le traitement des douleurs neuropathiques.



Figure 1 : Injection intradermique

Objectifs :

Les objectifs de cette étude étaient (i) la mise au point d'une SILK et (ii) le développement et la validation d'une méthode analytique indicatrice de stabilité permettant le contrôle de teneur et la détection des produits de dégradation de la lidocaïne et de la kétamine.

Matériels et méthodes :

La SILK (lidocaïne - kétamine : 20 mg - 40 mg / 6 mL) a été obtenue à partir de spécialités commerciales stériles diluées dans une solution de chlorure de sodium (0,9%), puis filtrées stérilement, avant d'être réparties aseptiquement dans des flacons en verre de type I stériles, obturés par des bouchons en chlorobutyle, puis sertis avec une capsule en aluminium, avant d'être autoclavés (121°C - 20 min) puis stockés à (i) -20 ± 5°C ; (ii) 5 ± 3°C ; (iii) 25 ± 2°C - 60% humidité relative (HR) ; 40 ± 2°C - 75% HR ; 60 ± 2°C - 5% HR pendant un mois (fig. 2 et 3).

La teneur en lidocaïne et kétamine dans les SILK a été déterminée à l'aide d'un système chromatographique liquide haute performance et d'une détection ultra-violet à barrette de diodes (lidocaïne-kétamine : 260 nm ; produits de dégradation : 200 à 400 nm), comportant une phase stationnaire inverse (C18, 2,6 µm 100 Å 150 x 4,6 mm ; 25°C), une phase mobile (tampon acétate de sodium pH 5,0 - méthanol, 75:25 v/v, débit : 1 mL/min). La validation analytique (i.e. linéarité, fidélité, justesse, limites de quantification, inexactitude de mesure) a été menée selon les recommandations de l'ICH, du GERPAC et par construction de deux profils d'exactitude.



Figure 2 : Constituants du produit fini et conditionnement

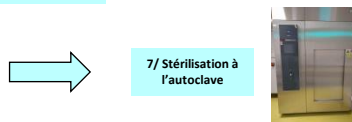


Figure 3 : Étapes du procédé de fabrication

Résultats :

Les paramètres de validation de la méthode de dosage étaient conformes aux spécifications attendues (SA) dans le domaine de validité des gammes (tableau 1). Les bornes de l'intervalle de tolérance des profils d'exactitude (fig. 4) étaient comprises dans les limites d'acceptabilité. Aucune interférence entre la lidocaïne, la kétamine et leurs produits de dégradation n'a été observée (fig. 5).

L'aspect macroscopique (couleur et limpidité) de la SILK était inchangé après un mois de stockage dans les cinq conditions climatiques prédéfinies. La teneur en lidocaïne et kétamine dans les SILK était conforme aux SA (90% - 110%), à l'issue de la période de stockage dans les différentes conditions environnementales.

Tableau 1 : Critères de validation de la méthode de dosage

| Molécules | R ² n = 18 ; 4 ddl (> 95%) | Précision (< ± 10%) | Recouvrement (90 - 110 %) | Répétabilité (< 5 %) | | | Reproductibilité (< 8 %) | | |
|-----------|---|------------------------|------------------------------|----------------------|--------|--------|--------------------------|--------|--------|
| | | | | Bas | Moyen | Haut | Bas | Moyen | Haut |
| Kétamine | 0,998 | - 0,93 % | 99,07 % | 1,30 % | 0,45 % | 0,73 % | 1,15 % | 0,56 % | 1,18 % |
| Lidocaïne | 0,997 | - 0,11 % | 99,89 % | 0,80 % | 0,37 % | 0,66 % | 0,91 % | 0,57 % | 0,92 % |

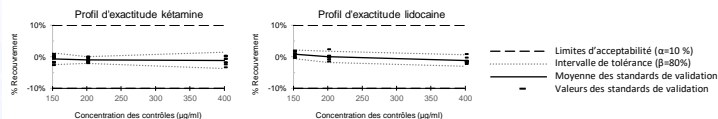


Figure 4 : Profils d'exactitude de la méthode de dosage

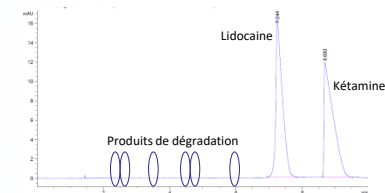


Figure 5 : Chromatogramme de la lidocaïne et de la kétamine

Discussion / Conclusion :

La simplicité de la mise en œuvre de la SILK et la validation d'une méthode analytique indicatrice de stabilité permet la mise en place d'une étude de stabilité pendant 18 mois conformément aux ICH, dans la perspective d'un essai clinique.