Formulation et présentation en ampoules d'une solution buvable de morphine

Isabelle Christen Loock

▶ **To cite this version:**

Isabelle Christen Loock. Formulation et présentation en ampoules d'une solution buvable de morphine. Sciences pharmaceutiques. 1987. dumas-01949878

HAL Id: dumas-01949878

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01949878

Submitted on 10 Dec 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

1er exemplaire

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE TECHNOLOGIQUE ET MEDICALE DE GRENOBLE

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE GRENOBLE MÉDECINE-PHARMACIE

ANNEE 1987

N° d'ORDRE 7091

FORMULATION ET PRESENTATION EN AMPOULES D'UNE SOLUTION BUVABLE DE MORPHINE

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE SCIENTIFIQUE TECHNOLOGIQUE et MEDICALE DE GRENOBLE pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE.

par

Mme CHRISTEN Isabelle épouse LOOCK

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 21 Décembre 1987

devant Madame le Professeur A. VERAIN, Président du jury

et

M.H.
Mademoiselle ROCHAT, Maître de Conférences

Madame ~~SANG~~, Pharmacien des Hôpitaux
B. NGO TON SANG

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE TECHNOLOGIQUE ET MEDICALE DE GRENOBLE

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE-PHARMACIE

ANNEE 1987

N° d'ORDRE

FORMULATION ET PRESENTATION EN AMPOULES D'UNE SOLUTION BUVABLE DE MORPHINE

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE SCIENTIFIQUE TECHNOLOGIQUE et MEDICALE DE GRENOBLE pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE.

par

Mme CHRISTEN Isabelle épouse LOOCK

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 21 Décembre 1987

devant Madame le Professeur VERAIN, Président du jury

et

Mademoiselle ROCHAT, Maître de Conférences
Madame SANG, Pharmacien des Hôpitaux

Je tiens également à remercier:

* Mademoiselle le Professeur Alary qui m'a guidée dans la mise au point des étapes du contrôle analytique de cette étude.

* Monsieur Calop, Pharmacien-chef de l'Hôpital de Grenoble, qui a été l'instigateur de cette expérimentation.

* Toutes les personnes de la Pharmacie du Centre Hospitalier Régional de la Tronche qui m'ont gentiment apporté leur appui et leurs conseils.

- SOMMAIRE -

INTRODUCTION

I. LE "SOLUTE" DE BROMPTON

1. Historique
2. Modalités d'utilisation
3. Action pharmacologique
4. Pharmacocinétique
5. Autres médications morphiniques orales

II. FORMULATION

1. Avantages et inconvénients de la forme "ampoules buvables"
2. Mise au point de la solution buvable

III. FABRICATION ET CONTROLES

1. Fabrication en milieu hospitalier
2. Contrôles des matières premières et du produit fini

IV. DELIVRANCE DES AMPOULES DE MORPHINE: ENQUETE AU C.H.R. DE GRENOBLE

1. Règles de délivrance
2. Indications
3. Résultats

CONCLUSION

INTRODUCTION

INTRODUCTION

B. Papelard de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris a proposé, il y a quelques années, une nouvelle définition du médicament hospitalier:
"Le médicament hospitalier doit être conçu pour administrer un principe actif par la meilleure voie d'administration, aux doses unitaires utiles, à un malade hospitalisé, de la façon la plus directe possible, afin que sa distribution par le pharmacien à l'infirmière et son administration par l'infirmière puissent être effectuées dans les meilleures conditions garantissant l'activité thérapeutique, la sécurité et l'impact psychologique positif que l'objet-médicament peut être en mesure d'apporter au malade qui recherche la guérison."
Cette définition souligne l'importance que revêtent d'une part, les garanties de sécurité apportées par un médicament hospitalier et d'autre part, le problème de sa bonne acceptabilité par le malade.

Le premier de ces deux aspects fondamentaux de l'administration d'un médicament a conduit l'hôpital de Grenoble à envisager la mise en ampoules buvables d'une solution analgésique à base de morphine jusqu'alors présentée sous forme multidose: le "soluté" de Brompton.
Cette répartition unitaire visait à mieux contrôler la distribution et l'administration d'une forme buvable de stupéfiant au sein des services hospitaliers.

Dans le but d'améliorer l'acceptabilité de la préparation, l'étape de formulation nous a amené à modifier la composition initiale de la solution de morphine.

Dans un deuxième temps, nous avons mis au point un protocole de fabrication de la solution et de son conditionnement en ampoules dans une Pharmacie Hospitalière, en appliquant les Bonnes Pratiques de Fabrication indispensables à la qualité du médicament.

Enfin, nous avons procédé, au Centre Hospitalier Régional de Grenoble (C.H.R), à une enquête auprès des malades et du personnel soignant, portant sur la délivrance des ampoules buvables de morphine dans des services de Gériatrie et de Pneumologie et permettant de juger de leur acceptabilité.
Ceci nous a également permis d'évaluer l'intérêt d'une forme unitaire par rapport à une forme multidose.

LE SOLUTE DE BROMPTON

I. LE "SOLUTE" DE BROMPTON

1. HISTORIQUE

Nous nous limiterons ici aux formes orales de morphine, ce principe actif pouvant être utilisé sous forme injectable et rectale (23).

En 1896, la morphine était déjà utilisée en association avec la cocaïne en tant qu'analgésique puissant dans les cancers avancés.
La formule contenait également du gin et du miel destinés à masquer l'amertume des principes actifs.
La cocaïne dont le rôle était de maintenir l'éveil du patient, dût à cette époque être supprimée pour des raisons financières.
Trente ans plus tard, elle fut réintroduite dans une solution buvable analgésique utilisée au Brompton Hospital.
Ce n'est qu'en 1952 que la formule de "l'élixir de Brompton" apparait dans un supplément du Formulaire National Britannique:

Morphine chte	....	quinze milligrammes
Cocaïne chte	....	dix milligrammes
Alcool à 90°	....	2 ml
Sirop	....	4 ml
Eau chloroformée q.s.p		15 ml

L'alcool et le sirop remplacent le gin et le miel inclus dans une formulation précédente (1).
Nous rappelons qu'un élixir est une préparation renfermant des substances médicamenteuses dissoutes dans un véhicule composé d'un mélange de sirop de sucre et d'alcool. Elle doit contenir au moins 20% de sucre et présenter un titre alcoolique de 20° au moins (24).
Six ans plus tard, cette formule était inscrite au Martindale's Extra Pharmacopeia.
Depuis, les formules de ce mélange se sont multipliées avec des différences tant au niveau des principes actifs que des excipients, la morphine étant parfois remplacée par l'héroïne et l'alcool par du gin, du whisky ou du brandy.
Aujourd'hui, le "soluté" de Brompton est toujours utilisé que ce soit en milieu hospitalier ou en médecine de ville.

Mais il faut souligner, qu'en France, une telle prescription ne correspond à aucune formule standardisée et ne figure pas dans le formulaire de la Pharmacopée.

2. MODALITES D'UTILISATION

2.1. Indications et posologie (12),(26),(43)

Le "soluté" de Brompton a été initialement utilisé dans les douleurs post thoracotomie.
On s'en servit rapidement pour calmer les douleurs qui accompagnent la phase terminale de l'évolution des cancers.
Actuellement, on l'utilise dans l'apaisement des douleurs post opératoires (en O.R.L., orthopédie, chirurgie thoracique) et des douleurs chroniques des cancéreux en phase terminale lorsque les antalgiques habituels n'agissent plus. Ce traitement permet aux malades d'aborder le stade ultime de leur maladie de façon beaucoup moins pénible et de conserver une vie de relation.
La morphine peut aussi avoir son utilité dans le cadre de la prise en charge d'autres symptômes tels que dyspnée, toux, agitation terminale (45).

Compte tenu de la pharmacocinétique de la morphine, la solution doit être administrée toutes les quatre heures, avec respect des horaires, par exemple 9h-13h-21h-1h-5h. On évite ainsi la réapparition des douleurs. Seule la prise du milieu de nuit est facultative si le malade dort.

Pour chaque malade, on recherche la dose efficace par l'administration de quantités croissantes de morphine jusqu'à la disparition et la non réapparition des douleurs. Ces doses varient de 2.5 mg à 60 mg, voire même 180 mg dans certains cas, la teneur des autres constituants restant constante.
Les doses maximales préconisées par la Pharmacopée Française bien que récemment modifiées (30 milligrammes de chlorhydrate de morphine par prise et 180 milligrammes par jour au lieu de 20 et 50 milligrammes) sont encore insuffisantes et sont dépassées dans de nombreux cas (46).
En pratique, les médecins n'utilisent que quelques dosages de morphine et modifient donc le volume de chaque prise pour adapter les doses aux besoins des malades.

2.2. Médications associées (8),(9),(34)

L'administration des opiacés se fait généralement en association avec d'autres médicaments:

-phénothiaziniques (chlorpromazine ou prochlorpérazine) pour contrecarrer l'effet émétique de la morphine et potentialiser son effet analgésique

-laxatifs pour faciliter le transit intestinal

-benzodiazépines pour leur action anxiolytique

-antidépresseurs tricycliques pour lutter contre les états dépressifs.

Certains hôpitaux utilisent de véritables "cocktails" dans lesquels la morphine et la cocaïne sont mélangées d'emblée à un antiémétique, un neuroleptique et un antiacide (5).

Le contrôle de la douleur passe aussi par l'adjonction d'autres médications qui permettent parfois de réduire les doses d'analgésique: à titre d'exemple, les antiinflammatoires non stéroïdiens sont extrémement efficaces dans le traitement des douleurs osseuses, les glucocorticoïdes servent à contrôler les douleurs dues aux compressions entrainées par des tumeurs ou des oedèmes.

Ces médications sont d'autant plus justifiées que le traitement est long: celui-ci peut durer de quelques semaines à plus d'un an (27).

2.3. Voie d'administration

Les traitements antalgiques commencent souvent par l'administration de suppositoires d'EUBINE® ou de PROPOFAN®.

Mais à un stade avancé d'évolution des douleurs, la quantité de suppositoires devient trop importante et la voie rectale doit être abandonnée: on prend alors le relais par administration de morphine par voie orale.

De plus, la voie rectale s'avère impossible en cas d'hémorroïdes, de cancers du rectum ou lorsque le malade refuse cette voie.

Dans le cas de la morphine, la voie orale a longtemps été négligée car elle était considérée comme beaucoup moins active que la voie parentérale, voie traumatisante qui s'avère difficile en cas de cachexie et nécessite la présence quasi constante du corps médical.

Il suffit en fait de multiplier les doses par deux ou trois pour obtenir la même activité par voie orale.

Le malade sous morphine per os est ainsi plus mobile et présente des effets secondaires moins fréquents (les pics plasmatiques sont moins élevés que par voie parentérale).
Il pourra bénéficier d'un traitement de longue durée en ambulatoire ou en milieu hospitalier.
Enfin, la voie orale conditionne l'acceptabilité du traitement par le malade. Elle contribue à dédramatiser la médication.

3. ACTION PHARMACOLOGIQUE (3),(17)

3.1. Actions de la morphine

Nous nous intéresserons non seulement aux effets recherchés par l'utilisation de la morphine mais également aux effets indésirables pouvant influer sur la conduite du traitement.

3.1.1. Action sur la douleur

3.1.1.1. Physiologie de la douleur

Les messages nociceptifs (messages douloureux) suivent un trajet dans les fibres nerveuses avant d'être reconnus par les centres nerveux supérieurs de l'encéphale.

La première étape s'effectue de la périphérie à la moelle épinière.
Les nerfs cutanés contiennent trois groupes de fibres A alpha, A delta et C de diamètres différents, mises en jeu successivement lors de l'augmentation de l'intensité de la stimulation.
La stimulation des fibres alpha n'entraine qu'une sensation tactile. Les messages douloureux véhiculés par les fibres fines A delta et C vont activer les neurones relais de la corne postérieure de la moelle.

La seconde étape est représentée par les voies ascendantes de la douleur, de la moelle à l'encéphale (voies spinothalamique, spino-réticulaire et spino-cervico-thalamique).

Afin de moduler la transmission des messages nociceptifs, il existe des systèmes physiologiques de contrôle.
On en distingue deux principaux: les contrôles segmentaires et les contrôles descendants.

-les contrôles segmentaires

L'activation des fibres cutanées A alpha bloque au niveau médullaire la transmission des messages douloureux véhiculés par les fibres A delta et C (théorie du "gate control").

Ce type de contrôle est déjà utilisé en thérapeutique par stimulation électrique.

-les contrôles descendants

L'encéphale exerce un puissant effet inhibiteur permanent sur la transmission des influx nociceptifs au niveau des relais médullaires.

3.1.1.2. L'analgésie morphinique (17),(31),(39)

Ces phénomènes permettent d'expliquer les modalités d'action analgésique de la morphine.

La morphine agit tout d'abord au niveau périphérique en diminuant la faculté des nerfs à répondre à une stimulation répétitive.

La morphine agit également directement au niveau de la moelle épinière riche en récepteurs morphiniques, en inhibant les messages nociceptifs y parvenant.
L'inhibition s'exerce sur les réponses consécutives à la stimulation des fibres A delta et C.

La morphine agit enfin en renforçant les contrôles inhibiteurs descendants. En effet, la stimulation électrique, à effet analgésique, de certaines régions cérébrales reproduirait certains des effets de la morphine.

L'action de la morphine est spécifique car inhibée par l'un de ses antagonistes, la Naloxone qui se fixe sur ses récepteurs.
L'existence de tels récepteurs implique la présence d'un ligand endogène dont la morphine mime les actions et avec lequel elle entre en compétition.
Ce ligand a été identifié: il s'agit des endorphines (béta endorphine, enképhalines), substances polypeptidiques naturellement présentes dans l'organisme, se comportant comme des neuromédiateurs et ayant pour rôle d'inhiber la transmission des messages nociceptifs.

3.1.2. Action sur les centres nerveux

3.1.2.1. Action sédative

La morphine est hypnotique et provoque le sommeil après sédation de la douleur.
Ce phénomène n'est que transitoire lors de l'administration continue de morphine. Il se traduit par une diminution des perceptions extérieures, des facultés psychiques et de l'expression des idées.

3.1.2.2. Action excitante

Parfois, la morphine entraine des phénomènes d'excitation motrice avec hallucinations, délire et convulsions cloniques.
L'action excitante se manifeste également sur le centre du vomissement et se traduit par des nausées et des vomissements.

3.1.2.3. Action sur la respiration (19)

Chez le sujet sain, la morphine déprime le centre respiratoire. Chez le patient souffrant de douleurs cancéreuses, le problème ne se pose pas car la douleur est l'antagoniste physiologique des effets dépresseurs de la morphine.

3.1.2.4. Autres actions

On observe:

- une bradycardie par stimulation vagale
- un myosis par stimulation de la VI° paire de nerfs craniens
- une hypothermie par stimulation du centre hypothalamique de perte de chaleur.

3.1.3. Actions sur le système nerveux autonome

Au niveau du tractus intestinal, la morphine ralentit le péristaltisme.

3.1.4. Phénomènes de dépendance et d'accoutumance (17),(39)

Les phénomènes d'accoutumance existent en effet chez des patients éprouvant des douleurs aiguës ainsi que chez des toxicomanes (33).
On peut expliquer ces phénomènes par le fait que lors de l'administration de morphiniques, la synthèse des endorphines serait diminuée. Il en découle une exigence plus grande en morphiniques pour saturer les récepteurs: c'est le phénomène d'accoutumance.

En ce qui concerne l'accoutumance à la morphine par voie orale, l'augmentation modérée des doses chez un malade cancéreux n'est due qu'à l'évolution normale de la maladie.

La dépendance psychique est représentée par le comportement de recherche du médicament, tout à fait compréhensible en cas de douleurs importantes.

Quand à la dépendance physique, elle existe indubitablement chez des personnes recevant régulièrement de la morphine, c'est à dire qu'à l'arrêt brutal de la médication se déclenchera un syndrôme de sevrage.
Ce sevrage ne s'accompagne pas d'une reprise immédiate de la synthèse d'endorphines et de nombreux récepteurs restent vacants.
Les réactions biochimiques se déclenchant entrainent des phénomènes physiologiques qui constituent la dépendance physique.
Le phénomène pourra être évité en diminuant progressivement les doses de morphine.

3.2. Actions de la cocaïne

La cocaïne est un excitant du système nerveux central donnant des hallucinations et faisant disparaitre la sensation de fatigue.
Elle agit par l'intermédiaire des neurotransmetteurs (dopamine, noradrénaline et sérotonine) et potentialiserait l'action de la morphine.
A doses élevées, elle peut intoxiquer les centres bulbaires respiratoires et cardiaques.
Ses effets secondaires fréquents sont l'agitation, les convulsions, les pertes de connaissance, le myosis et la pâleur.

4. PHARMACOCINETIQUE

4.1. Administration orale (32)

Lors d'une administration orale de morphine, celle-ci est résorbée de façon complète mais sa biodisponibilité est très diminuée par l'intervention de deux mécanismes:

-une conjugaison au niveau intestinal

La morphine subit une conjugaison en un métabolite, le morphine-3 glucuronide, dont on connait mal l'activité.

-une conjugaison au niveau hépatique

L'effet de premier passage est d'environ 70%.

En raison d'un cycle entérohépatique, la biodisponibilité initiale de la morphine est accrue.

La morphine se fixe aux protéines plasmatiques dans un rapport de 40%. Elle se distribue ensuite dans les différents tissus. On peut noter de faibles taux au niveau de la moelle épinière, du cerveau et du liquide céphalorachidien; la barrière hématoméningée est en effet très peu perméable à la morphine.

La figure 1 montre les différentes voies du métabolisme de la morphine. La principale voie de transformation est la glucuroconjugaison en 3 et de façon infime en 6 par l'UDP glucuronyldéshydrogénase et l'UDP glucuronyltransférase hépatiques, rénales et intestinales.

Le morphine-3 glucuronide éliminé par la bile subit une hydrolyse par la flore intestinale. La morphine ainsi libérée peut être conjuguée par les cellules intestinales ou bien reprise par le cycle entérohépatique.

La principale voie d'élimination de la morphine est la voie urinaire sous forme de morphine-3 glucuronide.

Récemment, une nouvelle voie métabolique de la morphine à été mise en évidence (22).

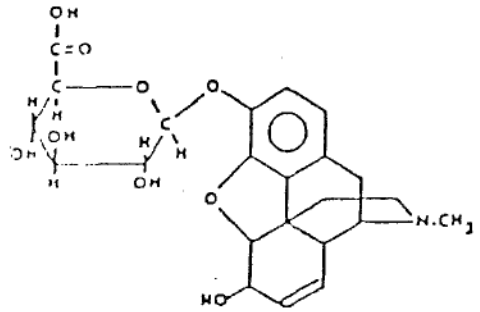
Des études ont montré que la morphine subit dans le foie une oxydation au niveau du carbone 10 qui engendre un métabolite intermédiaire, capté par le glutathion pour former un dérivé stable, la 10 alpha S-glutathionylmorphine.

L'oxydation est catalysée par le cytochrome P450 mais la nature exacte de l'intermédiaire reste encore à élucider.

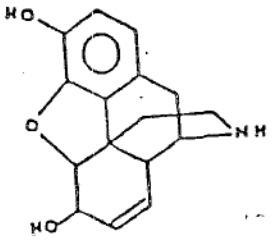
La mesure des taux plasmatiques de morphine en fonction du temps après prise unique permet le calcul des paramètres pharmacocinétiques (figure 2). Le temps au bout duquel est atteint le maximum des concentrations plasmatiques est en moyenne de 1 h 30 et la demi-vie plasmatique est en moyenne de 3 h 20.

Il existe de grandes variations interindividuelles au niveau du métabolisme de la morphine lors d'un traitement de longue durée. La biodisponibilité peut varier de 15 à 64%, la demi-vie de 58 à 467 minutes (35). Ces variations sont dues à des différences d'activité enzymatique au niveau des organes

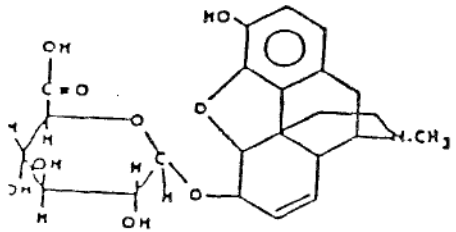
METABOLISME DE LA MORPHINE CHEZ L'HOMME



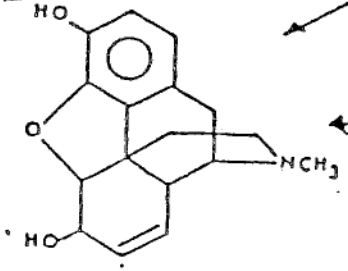
Morphine-3-glucuronide (54 - 74%)



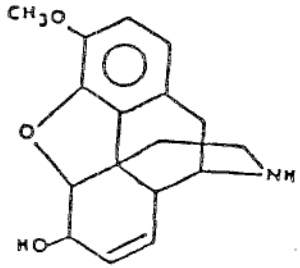
Normorphine
(libre et conjugué, 3,5 - 6,5 %)



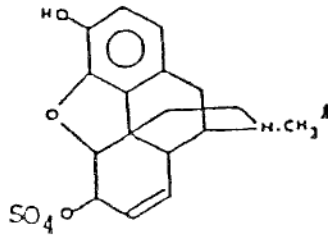
Morphine-6-glucuronide (< 1%)



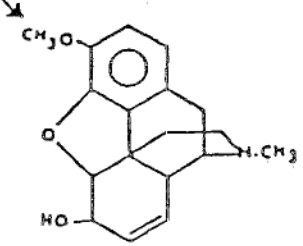
Morphine (8 - 12%)



Norcodeine
(libre et conjugué, < 0,3 %)



Morphine-3-ethereal sulphate (0.5 - 4%)

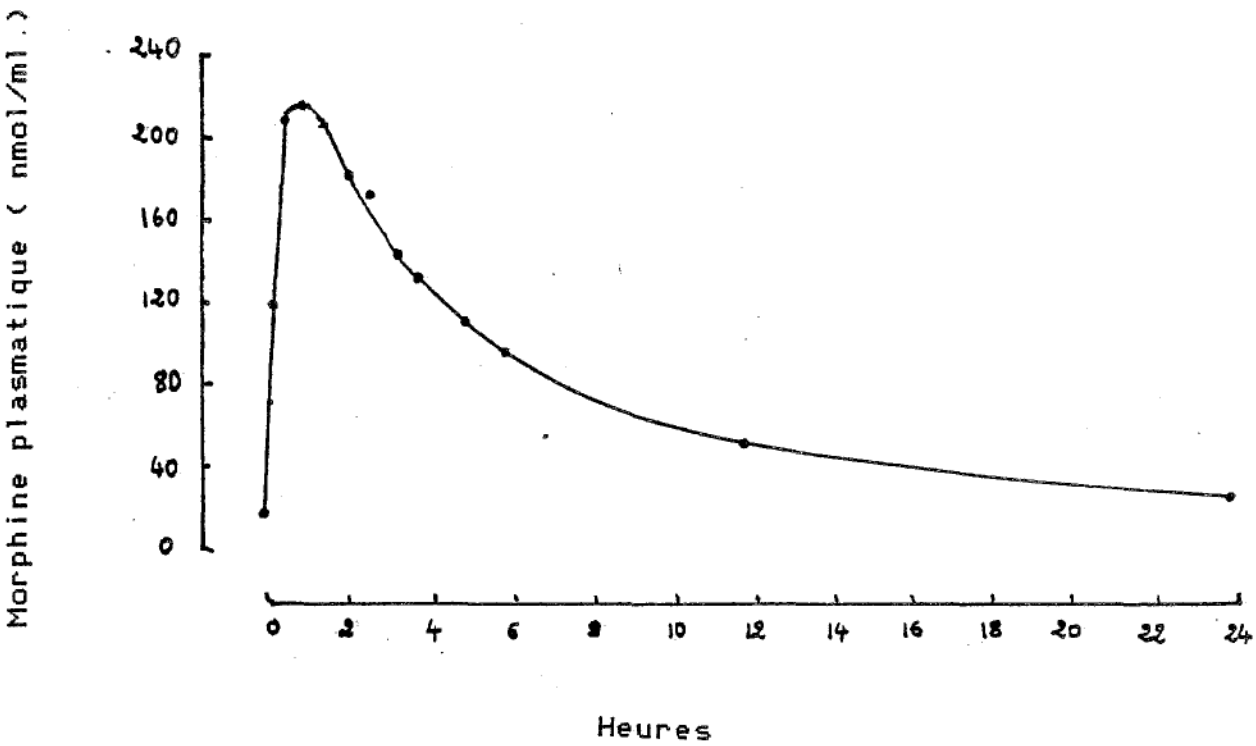


Codeine
(libre et conjugué, 1 - 6 %)

Les valeurs entre parenthèses indiquent la quantité retrouvée dans les urines en pourcentage de la dose administrée.

- Figure 1 -

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES APRES PRISE ORALE DE 10 MG DE MORPHINE



- Figure 2 -

métabolisateurs et non à une absorption incomplète et variable selon les individus (37).
On peut néanmoins montrer qu'il n'existe pas d'accumulation de la morphine au cours d'une administration chronique: le métabolisme est indépendant de la posologie et de la durée du traitement (36).
Les concentrations à l'équilibre (steady-state) peuvent être reliées de façon linéaire à la dose journalière de morphine.

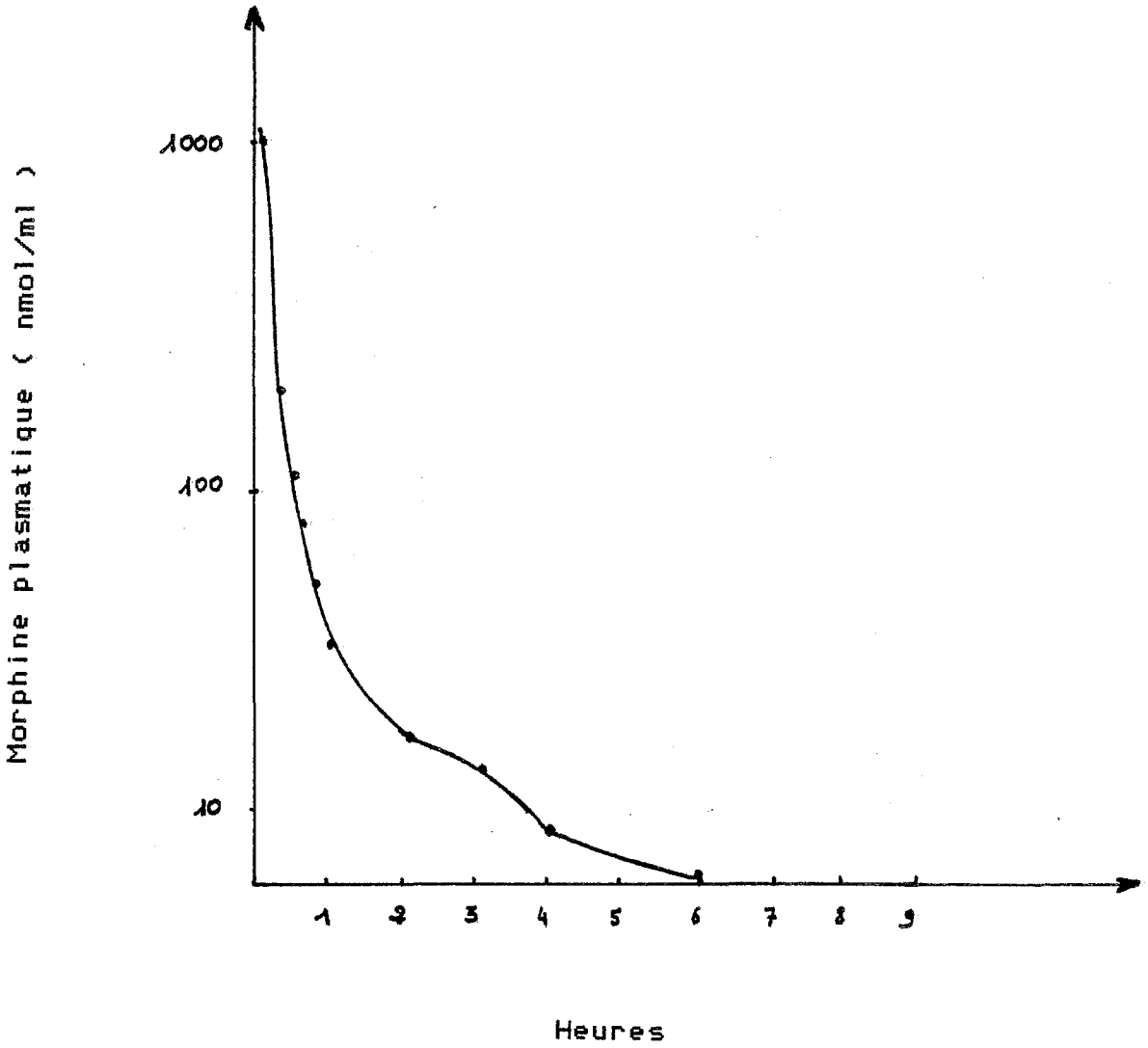
4.2. Administration intraveineuse(37)

Par administration intraveineuse de morphine, on évite l'effet de premier passage hépatiqe et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes d'emblée.
La demi-vie est de l'ordre de 1 heure 40 (figure 3).

4.3. Administration rectale

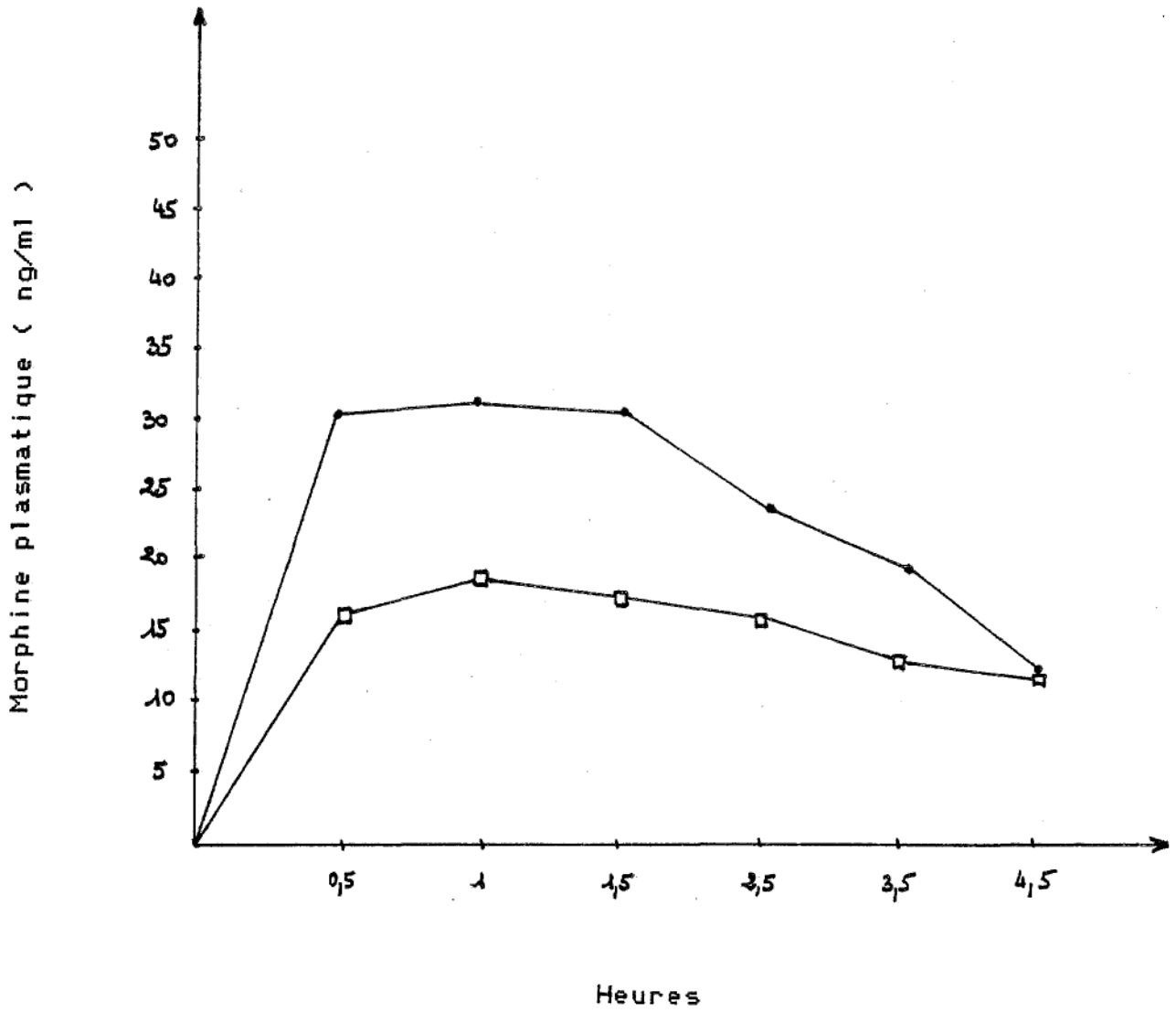
La figure 4 compare les concentrations plasmatiques obtenues après une dose équivalente de morphine par voie orale et par voie rectale.
Dans les deux cas, les concentrations maximales sont obtenues après 1 heure 30.
Une concentration en morphine significativement plus élevée est observée pour la forme rectale. Une différence de glucuronidation entre le haut et le bas intestin ou dans l'effet de premier passage hépatique peut expliquer ce phénomène (19).

TAUX PLASMATIQUES MOYENS APRES ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE DE 4 MG DE MORPHINE



- Figure 3 -

TAUX PLASMATIQUES MOYENS APRES ADMINISTRATION ORALE (□) ET RECTALE (•) DE 10 MG DE MORPHINE



- Figure 4 -

5. AUTRES MEDICATIONS MORPHINIQUES ORALES

Des modifications ont porté sur deux éléments:

- d'une part, sur la molécule
- d'autre part, sur la forme galénique.

5.1. Modification de la molécule: Diamorphine

La morphine est parfois remplacée par la diamorphine (diacétyl- morphine ou héroïne). Cette dernière, extrêmement soluble dans l'eau (un gramme dans 1.6 ml), est plus rapidement et plus complètement absorbée que la morphine et induit ainsi une analgésie plus rapide mais légèrement plus courte (21). La diamorphine est plus sédative et provoque moins de nausées que la morphine (8).

5.2. Modification de la forme galénique

5.2.1. Morphine retard

Récemment sont apparus sur le marché des comprimés de morphine retard (32).

Ces comprimés (MOSCONTIN®) constitués d'une matrice hydrophile incluse dans une matrice lipidique, libèrent progressivement le principe actif durant douze heures et permettent ainsi une administration biquotidienne évidemment plus confortable pour le malade.

Leur biodisponibilité est la même que celle d'une solution de morphine.

La stabilité de la concentration plasmatique permet une sédation efficace de la douleur et la suppression de la répétition des pics plasmatiques (observés lors d'une administration toutes les quatre heures) pourrait contribuer à diminuer l'apparition d'éventuels effets secondaires (figure 5).

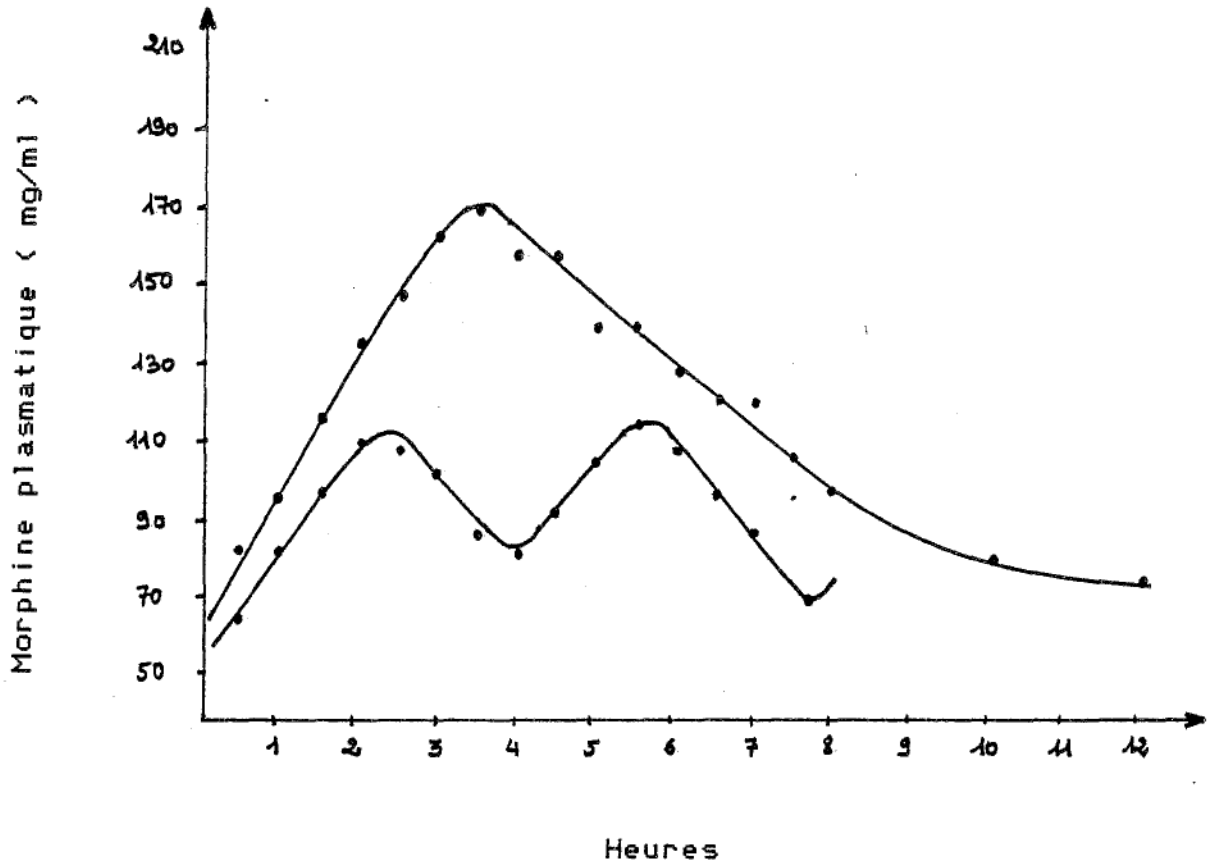
Cette nouvelle forme va sans doute limiter l'utilisation de l'élixir de Brompton dans son étendue et sa durée.

Cependant, dans le cas d'un patient n'ayant jamais reçu de morphiniques, la recherche de la posologie adéquate est faite sous élixir de Brompton, plus facile à manier que la forme solide.

Le premier comprimé de MOSCONTIN® est donné en même temps que la dernière dose de Brompton. Les comprimés de morphine ont en effet un délai d'action de deux à quatre heures.

La dose à délivrer en deux fois sera égale à la dose quotidienne de morphine donnée par le "soluté" de Brompton.

TAUX PLASMATIQUES MOYENS DE MORPHINE APRES MOSCONTIN 30 MG TOUTES LES 12 HEURES ET SOLUTION DE SULFATE DE MORPHINE 15 MG TOUTES LES 4 HEURES



- Figure 5 -

Plusieurs dosages sont à la diposition des médecins: 10, 30, 60 et 100 milligrammes.
Toutefois, ces comprimés sont parfois impossibles à utiliser chez des patients dysphagiques qui ne peuvent les avaler: la forme liquide reste alors la forme de choix.

5.3.2. Morphine sublinguale

Une autre forme de morphine orale a été expérimentée dans un hôpital britannique (6),(7).
Il s'agit du sulfate de morphine sous forme de tablettes sublinguales. Cette voie évite l'effet de premier passage hépatique et procure une analgésie comparable à celle obtenue par la morphine parentérale (intramusculaire) mais durant huit heures.
L'inconvénient majeur de cette présentation réside dans le fait que les malades doivent garder la tablette dans la bouche durant cinq à six heures.

FORMULATION

II. FORMULATION

1. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA FORME "AMPOULES BUVABLES"

1.1. Avantages(20)

Le travail qui nous a été confié consiste en la mise en ampoules buvables du "soluté" de Brompton.
Cette répartition en doses unitaires vise à permettre le contrôle de sa distribution et de son utilisation dans les services hospitaliers. On évite ainsi le stockage de flacons à moitié vides; dans les services où l'on utilise peu le sirop de Brompton, les ampoules non utilisées sont retournées à la Pharmacie.
Le contrôle de la distribution peut se faire sous la forme du système certes fastidieux mais efficace " d'une ampoule pleine contre une ampoule vide ", déjà utilisé pour les stupéfiants injectables.

L'etiquetage individuel de chaque ampoule permet son identification jusqu'au lit du malade et garantit la sécurité d'administration.
A ce niveau, on évitera une surconsommation médicamenteuse: la preuve de la prise est faite par l'ampoule vide et la double prise est facile à éviter.

L'administration est facilitée par rapport à la classique cuillérée, aussi bien pour le personnel infirmier que pour le malade ce qui concourt à une meilleure acceptabilité du traitement. L'ampoule buvable est actuellement la forme unitaire liquide pour voie orale la mieux acceptée par une grande majorité de malades (16).

Le conditionnement unitaire apporte également une amélioration par rapport à la forme multidose quant à la dose délivrée.
En effet, lors de l'administration à la cuiller, on observe d'importantes variations par rapport à la posologie délivrée, variations instrumentales, humaines interindividuelles mais aussi intraindividuelles.
On a pu montrer que le volume d'une cuiller à café courante variait de 2.5 à 9.7 ml, ce qui correspond à une erreur de près de 100 % par rapport à la dose désirée.

Une même cuillérée utilisée par différentes personnes entraine également jusqu'à 100 % d'erreur: la même cuiller à café peut délivrer 3 à 7 ml selon la personne l'utilisant (10).
L'ampoule buvable augmente la précision et la régularité de la prise.

Cette forme pharmaceutique assure au médicament une excellente conservation tant au point de vue chimique que microbiologique. Elle est hermétiquement close, peut être remplie sous gaz inerte pour éviter l'action de l'oxygène et stérilisée lorsque le principe actif le permet.
La coloration du verre a un effet protecteur vis à vis de la lumière (15).
Le contenant protège le contenu jusqu'à l'utilisation; l'hygiène est ainsi respectée et on évite les risques de contamination puisque l'administration se fait directement à partir du conditionnement.

1.2. Inconvénients

Cette présentation en ampoules buvables offre cependant quelques inconvénients.
Le conditionnement est fragile et nécessite des précautions dans les manipulations. Lors de l'ouverture, il faut éviter les particules de verre qui risquent de se retrouver dans la solution à administrer.
Les ampoules représentent un volume de stockage plus important que dans le cas du médicament en vrac.
Le coût de la présentation unitaire est plus élevé et la fabrication implique un équipement spécialisé de la Pharmacie.
L'administration requiert un geste qui peut représenter un obstacle pour certains malades et pour le personnel soignant: l'ouverture de l'ampoule.
Enfin, sur le plan législatif, se pose le problème du statut d'ampoules fabriquées en série en milieu hospitalier et de ce que cela implique au niveau des protocoles de fabrication et des contrôles. Nous l'évoquerons dans un prochain chapitre.

2. MISE AU POINT DE LA SOLUTION BUVABLE

2.1. Choix de la posologie

Dans un premier temps, nous avons étudié la prescription du "soluté" de Brompton dans les services de l'hôpital de Grenoble, son administration et les malades auxquels il était destiné.
Nous avons relevé trois types de préparations:

- Formule 1

Morphine chte	..... 10 mg
Cocaïne chte	..... 10 mg
Ethanol 95°	..... 1,25 ml
Sirop aromatisé	..... 2,5 ml
Eau chloroformée 0,5% qsp	10 ml

- Formules 2

Morphine chte	..... 25 mg ou 10 mg
Sirop aromatisé	..... 2,5 ml
Eau chloroformée 0,5% qsp	10 ml

- Formules 3

Morphine chte	..... 25 mg,10 mg ou 5 mg
Ethanol 95°	..... 1,25 ml
Sirop aromatisé	..... 2,5 ml
Eau chloroformée 0,5% qsp	10 ml

Dans la première formulation (formule 1), nous retrouvons:
-la morphine et la cocaïne en tant que principe actifs
-l'alcool en tant que conservateur
-le sirop aromatisé en tant qu'édulcorant et aromatisant
-l'eau chloroformée pour masquer l'amertume de la morphine et compenser ses effets émétiques.
Cette formule représente 54% des prescriptions.

L'alcool et/ou la cocaïne sont supprimés dans les autres formulations (formules 2 et 3) qui représentent respectivement 25 et 21% des prescriptions.

Les éléments que nous avons retirés de cette observation nous ont permis d'émettre plusieurs propositions concernant la présentation en ampoules qui nous a été demandée.

2.1.1. Choix du dosage en morphine

Deux dosages de chlorhydrate de morphine , cinq et quinze milligrammes par ampoule, permettent de couvrir toutes les posologies courantes sans multiplier les dosages (ce qui aurait été difficile à réaliser au niveau de la Pharmacie) et sans multiplier le nombre d'ampoules à ouvrir.
Lorsque l'on veut augmenter la dose administrée à un malade, la progression se fait conventionellement de la façon suivante (43): 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 mg ce qui correspond respectivement à une ampoule de 5 mg, deux ampoules de 5 mg, une ampoule de 15 mg, une ampoule de 15 mg plus une ampoule de 5 mg, deux ampoules de 15 mg, trois ampoules de 15 mg, quatre ampoules de 15 mg.

2.1.2. Choix du dosage en cocaïne

La formule initiale de l'élixir de Brompton contenait également de la cocaïne. Elle était destinée à lutter contre l'état de somnolence induit par la morphine et à préserver au malade sa vigilance.
Or on a pu montrer que si l'introduction de la cocaïne entrainait une légère augmentation de la vigilance, son effet diminuait au bout de 48 heures et que son retrait à ce moment là n'entrainait aucune modification (40),(41).
En effet, à la dose à laquelle on l'utilise, la cocaïne est à la limite de l'efficacité et une tolérance s'installe rapidement.
La cocaïne semble également être responsable de phénomènes d'agitation et de confusion plus particulièrement observés chez les malades agés (8).
A cette constatation s'ajoute un problème d'approvisionnement dû à des récoltes variables.
Toutes ces raisons nous ont conduit à supprimer la cocaïne de la formule du soluté.

2.2. Choix du véhicule et du conditionnement

2.2.1. L'alcool

Il est utilisé dans la proportion de 12,5 % afin d'améliorer la conservation microbiologique de l'élixir.
La solution est inutilisable chez les enfants ainsi que dans les cas de cancers buccopharyngés ou d'ulcérations dues aux antinéoplasiques.
L'alcool entraine en effet une augmentation de la douleur locale.
Il a été également rapporté plusieurs cas d'intolérance à l'alcool chez des patients cancéreux (11). Cette intolérance se manifeste, dès que les malades absorbent de l'alcool (même en petite quantité), par des douleurs diffuses ou localisées, des nausées, des rougeurs et du prurit.

2.2.2. Le sirop

Le sirop aromatisé est destiné à masquer l'amertume du chlorhydrate de morphine et à rendre la préparation acceptable.
Il constitue cependant un excellent milieu de culture et un sirop de morphine se trouble en une semaine, contaminé par des bactéries, des champignons et des levures (1).

D'autre part, la technique même de mise en ampoules interdit toute adjonction de sucre: la fermeture des ampoules se faisant au chalumeau, il y a caramélisation à moins d'un lavage intensif des pointes (peu praticable en Pharmacie hospitalière).

Le sirop aromatisé peut être avantageusement remplacé par un édulcorant de synthèse et un aromatisant. On évite ainsi les problèmes techniques sans pour autant diminuer l'acceptabilité de la médication.

2.2.3. L'eau chloroformée

L'eau chloroformée, par son effet anesthésiant des papilles de la langue, permet de masquer en partie l'amertume de la morphine.

Nous aboutissons donc à une solution de chlorhydrate de morphine dans l'eau chloroformée à 0,5 %, solution utilisée depuis 1979 par l'Institut Gustave Roussy (12).

Une étude canadienne a comparé en double insu et en croisé, le sirop de Brompton classique au chlorhydrate de morphine seul administré en solution aqueuse aromatisée (25).

La douleur fût mesurée par le questionnaire de MacGill, l'état de somnolence et les nausées étant évalués par les patients, les infirmières et l'entourage.
Les résultats ont montré l'absence de toute différence significative entre les deux médications, que ce soit au niveau de la douleur résiduelle ou au niveau des effets secondaires.

2.2.4. Choix du conditionnement primaire

Le chlorhydrate de morphine étant très soluble dans l'eau (une partie du sel se dissout dans 24 parties d'eau à 15°), nous n'étions pas limités quant au volume des ampoules destinées à contenir la solution.

Pour différencier les deux dosages en morphine, il était possible d'adopter soit des ampoules de couleur différente soit des ampoules de taille différente.
Le passage d'un dosage à l'autre sera moins ressenti par le malade si l'on opte pour la différence de couleur. Par contre, on risque l'erreur grossière d'administration .
La reconnaissance des deux dosages par l'infirmière se fera facilement si les ampoules sont de taille différente.
Nous avons donc opté pour la sécurité d'administration en choisissant des ampoules d'une contenance de 5 ml et 10 ml (volumes les plus couramment rencontrés), colorées, pour les différencier d'ampoules injectables.

Pour faciliter l'ouverture, nous avons préféré des ampoules deux pointes autocassables.

Se pose également le problème de la nature du verre (14).
En effet, l'une des qualités requises par le conditionnement du médicament est celle de son inertie vis à vis du contenu, c'est à dire que la propension du contenant à céder des constituants capables de modifier l'identité, la qualité, l'activité et la pureté du médicament doit être la plus faible possible.
Suivant la qualité du verre, plusieurs phénomènes peuvent se produire:

- des phénomènes de décharges consécutifs à des échanges entre les ions du verre et ceux du médicament
- des phénomènes d'adsorption
- des phénomènes de destruction de la structure du verre.

Les solutions aqueuses peuvent hydrolyser les silicates minéraux et induire la libération d'ions sodium qui amène une élévation du pH.
Dans le cas de la morphine, cette augmentation du pH peut se révéler particulièrement néfaste. Elle peut entrainer la précipitation de la morphine base à partir de son sel ou bien favoriser son oxydation (voir chapitre "étude de stabilité").
Aussi, le choix de la nature du verre sera-t-il primordial; on choisit des ampoules de verre neutre borosilicaté à haute résistance hydrolytique.

2.3. Acceptabilité de la préparation

2.3.1. Généralités (42)

Les structures de reconnaissance de la saveur amère se situent sur toute la surface de la bouche et de l'oropharynx.
La substance amère pénètre dans le bourgeon du goût, modifie la polarisation des cellules et des fibres nerveuses sensorielles qu'il comprend et engendre ainsi un potentiel d'action dont l'intensité dépend de la concentration salivaire de l'amer.

Le premier moyen de pallier l'amertume est d'agir au niveau du patient.
La sensibilité amère est très variable d'un individu à l'autre. Elle diffère de façon héréditaire. On peut citer l'exemple du phénylthiocarbamide auquel certains individus sont sensibles et d'autres non.
Cette sensibilité varie également en fonction de l'âge. Elle n'est pas la même chez les enfants ou chez les vieillards.
L'administration concomittante d'autres médicaments pourra également interférer.

Le but de la désamérisation est d'empêcher la formation de l'influx nerveux en bloquant les terminaisons nerveuses soit par l'anesthésie locale de la langue et du palais, soit par l'utilisation de substances naturelles susceptibles d'atténuer la sensation gustative (résine d'Eriodictyon glutinosum).
L'anesthésie peut être obtenue avec des anesthésiques de surface d'action courte, par le froid ou des substances produisant une sensation de froid (menthol).

Le deuxième moyen d'action consiste à agir au niveau du principe actif en modifiant sa structure chimique. Cette opération est assez limitée car on peut alors modifier également l'action pharmacologique et la toxicité du produit.

On peut enfin placer un écran entre la molécule amère et les cellules sensitives du patient.
On agit sur la forme galénique (suspension, microencapsulation) ou bien sur la viscosité ou la concentration ionique du milieu.
On peut aussi ajouter des correcteurs de saveur en utilisant un ou plusieurs édulcorants susceptibles de masquer l'amertume. On complète leur action par l'adjonction d'aromatisants associant une saveur et une odeur agréables et contribuant ainsi à augmenter l'acceptabilité du produit.
Les correcteurs de saveur doivent présenter plusieurs caractéristiques: ils doivent être

- atoxiques pour l'homme
- chimiquement compatibles avec les autres éléments du milieu
- stables et conserver leurs propriétés intrinsèques
- miscibles au véhicule
- définis dans leur nature, leur composition et leurs normes.

Ils ne doivent pas avoir d'influence sur l'efficacité thérapeutique du principe actif.

2.3.2. Application au soluté de morphine

Du fait de l'amertume de la morphine et de la suppression du sirop aromatisé, nous avons cherché à rendre la préparation acceptable pour le malade par l'amélioration de ses caractères organoleptiques. L'édulcoration et l'aromatisation constituent l'une des meilleures techniques envisageables: elles nécessitent de faire appel à un jury de dégustation. Ce jury est composé de 7 étudiants en Pharmacie.

Le chlorhydrate de morphine pose un problème particulier. En effet, son appartenance à la classe des stupéfiants interdit son utilisation dans les épreuves de dégustation nécessaires au choix de l'édulcorant et de l'aromatisant.
Il convient donc de le remplacer par un placebo auprès du jury de dégustation.

Nous avons personnellement goûté des solutions de chlorhydrate de morphine à 1 et 1,5 mg/ml afin de pouvoir choisir la substance et sa concentration se rapprochant le plus des dosages de morphine considérés.
Nous avons porté notre choix sur le chlorhydrate de quinine comme substance placebo.
Une gamme de concentrations croissantes de chlorhydrate de quinine a été préparée. L'amertume des solutions de chlorhydrate de morphine a été trouvée équivalente à celle d'une solution de chlorhydrate de quinine à 10 mg/l après évaluation du seuil de détection de l'amer (annexe 1).
C'est donc cette solution qui est utilisée auprès du jury de dégustation (tableau 1).

2.3.3. Choix de l'édulcorant

Dans toute la panoplie des édulcorants utilisables, nous en avons sélectionné deux, couramment utilisés en tant qu'édulcorant de substitution dans le domaine pharmaceutique et alimentaire: le saccharinate de sodium et l'aspartam (figure 6).

Le saccharinate de sodium a un très fort pouvoir sucrant (500 fois celui du saccharose); il est non métabolisable, acalorique, stable à la chaleur.
Il présente un arrière goût amer à fortes concentrations (supérieures à 1 %) et possèderait un éventuel effet cancérigène dû aux impuretés de fabrication (o.toluène sulfonamide).
Son prix est faible.

L'aspartam est un produit de synthèse plus récent calqué sur une association de deux acides aminés; son pouvoir sucrant est de 160 à 200 fois celui du saccharose et son apport calorique est très faible.
Son goût est presque identique à celui du sucre, sans l'arrière goût amer de la saccharine.
Il est instable à la chaleur, peu stable en milieu aqueux (demi-vie d'un an).
Une étude de sa stabilité en milieu aqueux à température ambiante en vue de son utilisation dans les sodas a montré que les boissons stockées pendant six mois conservaient un goût sucré suffisant (2).
L'utilisation de l'aspartam chez l'homme a montré une totale innocuité mais en milieu alcalin, il y a possibilité de formation d'un produit à caractéristique toxique.

DIFFERENTES SOLUTIONS PROPOSEES AU JURY DE DEGUSTATION

SOLUTION AMERE

Chlorhydrate de quinine ... 10 mg
Eau distillée q.s.p ... 1000 ml

SOLUTIONS EDULCOREES

Solutions A

Chlorhydrate de quinine ... 10 mg
Saccharinate de sodium .... 0.03 à 1g (*)
Eau distillée q.s.p ... 1000 ml

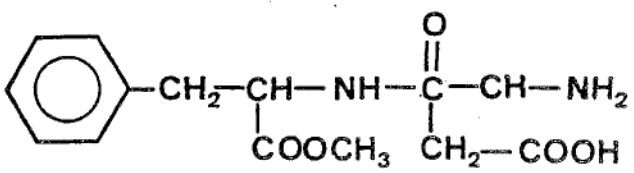
* 0.03, 0.05, 0.1, 0.15, 0.20, 0.25, 0.35, 0.5, 0.7, 1 g

Solutions B

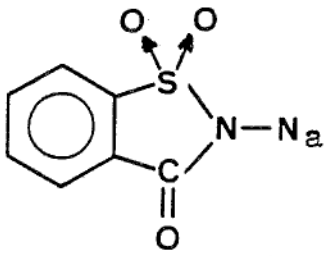
Chlorhydrate de quinine ... 10 mg
Aspartam ... 0.05 à 2 g (*)
Eau distillée q.s.p ... 1000 ml

* 0.05, 0.1, 0.2; 0.3, 0.4, 0.5, 0.7, 1, 1.5, 2 g

- Tableau 1 -



Formule de l'aspartam



Formule du saccharinate de sodium

- Figure 6 -

Du fait de sa métabolisation en phénylalanine, on ne peut pas l'utiliser en cas de phénylcétonurie .
Son prix est élevé.

Afin de déterminer lequel de ces édulcorants dissimule le mieux l'amertume et est le mieux accepté, nous avons procédé à des tests de dégustation.
Nous avons pu ainsi déterminer la dose adéquate de l'édulcorant choisi.
Les différentes solutions proposées sont récapitulées dans le tableau 1 et les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau 3.
Une nette préférence est apparue pour l'aspartam et une concentration de 0.2 ‰ est suffisante pour l'obtention d'une saveur sucrée acceptable.

2.3.4. Choix de l'aromatisant

Nous avons proposé au choix du jury de dégustation trois solutions aromatisées comprenant le chlorhydrate de quinine et l'aspartam (tableau 2):

- une solution aromatisée au menthol à 0.2 ‰
- une solution aromatisée au Solarome citron à 0.8 %
- une solution aromatisée à la vanilline à 0.4 ‰

Le menthol procure une sensation de froid susceptible de dissimuler l'amertume de la morphine.
Cette amertume est rappelée par "l'amertume agréable" de l'arôme citron qui peut ainsi contribuer à sa meilleure acceptation.
Quant à la vanilline, elle est présente dans de nombreuses préparations pharmaceutiques et alimentaires et est appreciée par une grande proportion de personnes.
Elle fut en effet choisie par la majorité des dégustateurs (tableau 4).

2.3.5. Modification du véhicule

A coté de la solution aqueuse de quinine, nous avons proposé au jury de dégustation deux types de solutions ayant pour véhicule l'eau chloroformée:

- solution C

Chlorhydrate de quinine	10 mg
Aspartam	0.05 à 2 g
Eau chloroformée à 0.5 %	q.s.p 1000 ml

DIFFERENTES SOLUTIONS PROPOSEES AU JURY DE DEGUSTATION

SOLUTIONS AROMATISEES

Solution 1	Chlorhydrate de quinine	... 10 mg
	Aspartam	... 0.2 g
	Vanilline	... 0.4 g
	Eau distillée q.s.p	... 1000 ml
Solution 2	Chlorhydrate de quinine	... 10 mg
	Aspartam	... 0.2 g
	Menthol	... 0.2 g
	Eau distillée q.s.p	... 1000 ml
Solution 3	Chlorhydrate de quinine	... 10 mg
	Solarome citron	... 8 g
	Eau distillée q.s.p	... 1000 ml

- Tableau 2 -

CHOIX DE L'EDULCORANT ET DE SA CONCENTRATION PAR LE JURY DE DEGUSTATION

Concentration en aspartam	0,5%.	0,7%.	1%.	1,5%.	2 %.
Préference du jury(pourcentage)	72 %	14 %	0 %	0 %	0 %
Concentration en saccharinate	0,25%.	0,35%.	0,5%.	0,7%.	1 %.
Préférence du jury(pourcentage)	14 %	0 %	0 %	0 %	0 %

Concentration en aspartam	0,2%.	0,3%.	0,4%.	0,5%.	0,7%.
Préférence du jury(pourcentage)	63 %	25 %	0 %	0 %	0 %
Concentration en saccharinate	0,1%.	0,15%.	0,2%.	0,25%.	0,35%.
Préférence du jury(pourcentage)	12 %	0 %	0 %	0 %	0 %

Concentration en aspartam	0.05%.	0.1%.	0.2%.	0.3%.
Préférence du jury(pourcentage)	0 %	14 %	43 %	14 %
Concentration en saccharinate	0.03%.	0.05%.	0.1%.	0.25%.
Préférence du jury(pourcentage)	0 %	0 %	14 %	14 %

- Tableau 3 -

CHOIX DE L'AROMATISANT
PAR LE JURY DE DEGUSTATION

	Premier choix	Deuxième choix	Troisième choix
Solution à la vanilline	73%	9%	18%
Solution au menthol	18%	55%	27%
Solution au citron	9%	36%	55%

- Tableau 4 -

- solution D

Chlorhydrate de quinine	10 mg
Saccharinate de sodium	0.03 à 1 g
Eau chloroformée à 0.5 %	q.s.p 1000 ml

Ces solutions ont été rejetées comme étant imbuvables.
L'interêt de l'eau chloroformée ne se limitant qu'à l'anesthésie des papilles gustatives, nous l'avons éliminée.
L'eau sera donc le véhicule utilisé: le principe actif et l'aromatisant s'y dissolvent parfaitement; la dissolution de l'aspartam est plus lente mais totale.

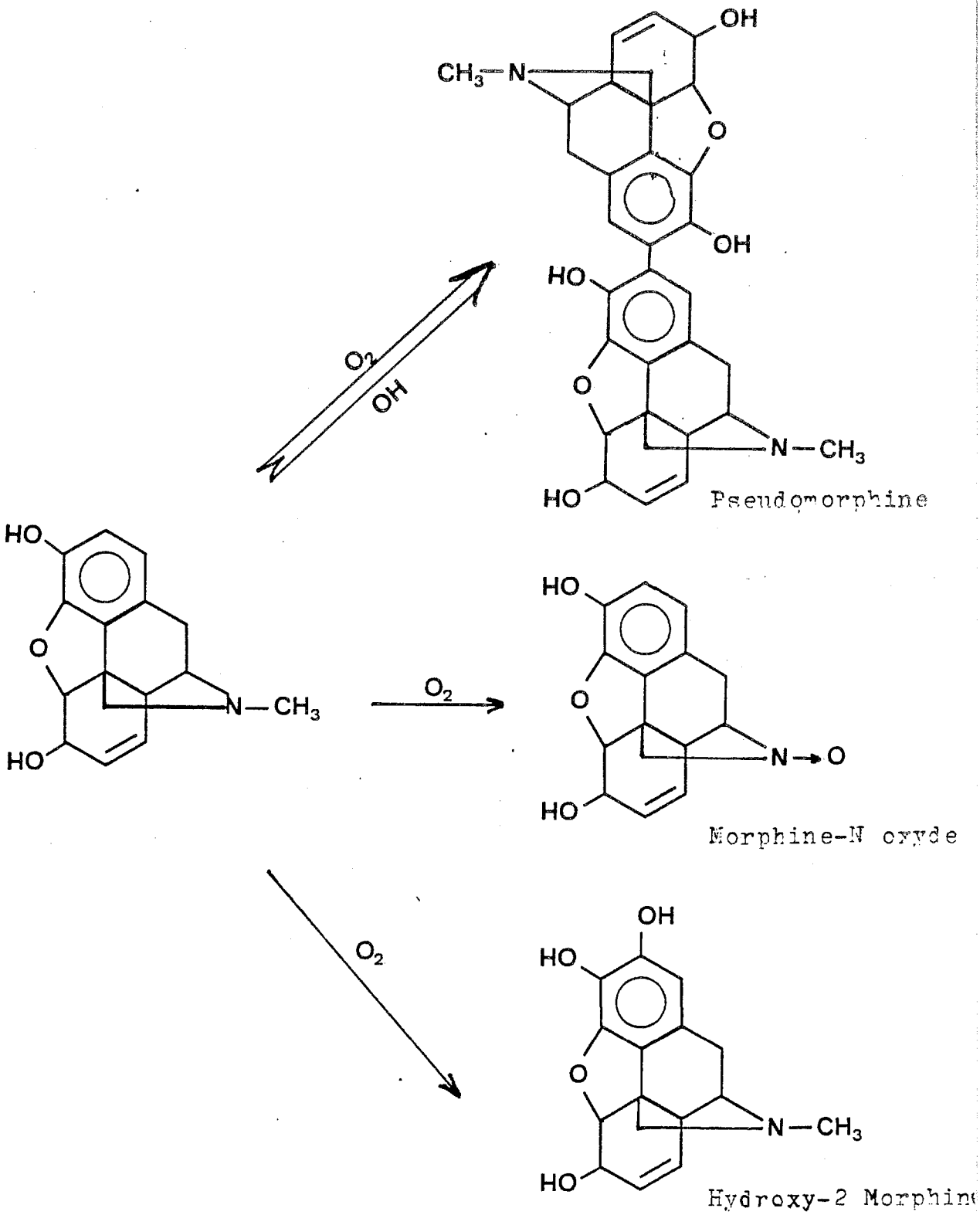
2.4. Etude de stabilité

2.4.1.Stabilité de la morphine

La stabilité de la morphine en solution aqueuse a été étudiée à de nombreuses reprises (30),(44). En effet, des solutions de morphine stockées pendant longtemps subissent une dégradation mise en évidence par le jaunissement.
Cette décomposition de la morphine est due à une oxydation mettant en jeu des radicaux libres et entrainant la formation de pseudomorphine, de morphine-N-oxyde et d'hydroxy-2 morphine, toutes deux en très faible proportion (figure 7).
L'oxydation de la morphine est catalysée par l'oxygène de l'air, par la lumière, l'irradiation ultraviolette, le métal et les impuretés organiques.
La stabilité de la morphine en solution aqueuse est fonction de la concentration en ions hydrogène. En solution neutre ou alcaline, la morphine se dégrade rapidement à température ambiante.

La mise en ampoules buvables de notre solution aqueuse de chlorhydrate de morphine protège le principe actif de l'oxygène de l'air ambiant.
Le chlorhydrate de morphine n'est en contact qu'avec le peu d'air contenu dans les ampoules.
Enfin, il est protégé de la lumière par la coloration des ampoules.
Nous avons mesuré le pH des solutions buvables de morphine: il est respectivement de 4,8 et 5,1 pour les solutions à 1 et 1,5 mg/ml de chlorhydrate de morphine.
Ces conditions sont favorables à une bonne stabilité de la morphine.

LES PRODUITS DE DEGRADATION DE LA MORPHINE



- Figure 7 -

2.4.2. Conservation microbiologique de la solution

La solution est destinée à des cancéreux traités par antinéoplasiques et par conséquent immunodéprimés. Il est important qu'elle soit débarassée au maximum de tout germe pathogène.
Toutefois, il semble qu'il n'y ait pas de problème de développement microbien lorsqu'on supprime à la fois l'alcool et le sirop de sucre (1).
On pourrait envisager une stérilisation de la préparation par la chaleur après fermeture des ampoules. Mais, la morphine est particulièrement sensible à l'action de la chaleur, à moins de conditions particulières de pH (pH de 2 à 3), l'acceptabilité s'en trouvant diminuée, ou d'absence totale d'oxygène (l'équipement de la Pharmacie de l'hôpital de Grenoble ne permet pas le remplissage des ampoules sous azote).
L'aspartam est également instable à la chaleur.
Nous nous sommes donc orientés vers une filtration stérilisante de la solution avant remplissage des ampoules, ce qui pose évidemment le problème de contaminations éventuelles lors des dernières étapes de la fabrication.

2.5. Formules finales de fabrication

Les formules unitaires des ampoules buvables de morphine auxquelles nous avons abouti sont les suivantes:

- Morphine chte .... cinq milligrammes
  Aspartam .... 1 mg
  Vanilline .... 2 mg
  Eau distillée qsp 5 ml

- Morphine chte .... quinze milligrammes
  Aspartam .... 2 mg
  Vanilline .... 4 mg
  Eau distillée qsp 10 ml

FABRICATION ET CONTROLES

III. FABRICATION ET CONTROLES

1. FABRICATION

1.1. Protocole opératoire

Nous avons mis au point un protocole de fabrication de la solution buvable de morphine présentée en ampoules.
Les étapes essentielles de cette fabrication consistent en la préparation de la solution de morphine puis en sa répartition en ampoules buvables.

1.1.1. Préparation de la solution de morphine

- dissolution du principe actif et des excipients.

Les formules de fabrication sont les suivantes:

- Pour les ampoules de 5 ml à 5 mg de chlorhydrate de morphine=

Morphine chte	....	deux grammes
Aspartam	....	400 mg
Vanilline	....	800 mg
Eau distillée qsp		2000 ml

- Pour les ampoules de 10 ml à 15 mg de chlorhydrate de morphine=

Morphine chte	....	trois grammes
Aspartam	....	400 mg
Vanilline	....	800 mg
Eau distillée qsp		2000 ml

Les lots de fabrication sont de 280 ampoules de 5 ml et de 160 ampoules de 10 ml.
L'aspartam puis la vanilline et enfin le chlorhydrate de morphine sont dissous dans un litre d'eau distillée à température ambiante (22°C + ou -2°C).
On complète ensuite à deux litres dans une fiole jaugée.
L'aspartam étant long à se dissoudre, il est nécessaire de bien agiter.

- filtration de la solution

La pompe utilisée est une pompe MILLIPORE.
On y adapte un filtre STERIVEX GS de porosité égale à 0,22µm.
Ce filtre étant adapté à la filtration de solutions d'acides aminés, l'ester méthylique de la L-aspartyl-L-phénylalanine peut être filtré sans problème d'adsorption.

1.1.2. Répartition en ampoules buvables

- rinçage des ampoules

Tout le matériel est soigneusement lavé, en particulier les ampoules qui sont rincées deux fois à l'eau distillée puis une fois à l'eau pour préparation injectable.

- remplissage et fermeture des ampoules

Le remplissage se fait par la méthode au vide.
Le bac à ampoules est rempli par un volume correspondant au volume total des ampoules plus 5 %.
Les ampoules sont retournées, pointes ouvertes vers le bas, sur le bac contenant le liquide et placées dans un caisson à vide. Le vide est fait dans l'enceinte, l'air s'évacue. Lorsque le vide est cassé automatiquement à partir d'une certaine dépression, la solution poussée par la pression atmosphérique, monte dans l'ampoule.

Les ampoules sont ensuite fermées par un chalumeau.

Toutes ces étapes ainsi que les formules de fabrication sont notées sur une fiche de fabrication et un numéro de lot est attribué à chaque nouvelle fabrication.

1.2. Contrôles en cours de fabrication

Plusieurs contrôles sont effectués en cours de fabrication:

- mesure du pH

En cours de fabrication, on prélève, avant et après filtration, 30 ml de solution dont on mesure le pH.

- test de fermeture des ampoules

Les ampoules sont retournées sur une solution concentrée de colorant (bleu de méthylène par exemple) et on fait le vide.
Les ampoules non correctement fermées se colorent et sont éliminées.

- uniformité de répartition :

Il n'existe aucun texte à la Pharmacopée concernant le volume extractible des ampoules buvables. Nous appliquons donc le test concernant les ampoules injectables:

"_ Volume nominal supérieur à 5 ml: on prend au moins trois récipients qui sont vidés chacun dans une éprouvette graduée sèche. Le contenu de chaque récipient ne doit pas être inférieur au volume nominal ni supérieur à 110 % de ce volume.

_ Volume nominal inférieur ou égal à 5 ml: ... le volume moyen de cinq récipients ne doit pas être inférieur au volume nominal ni supérieur à 115 % de celui-ci."

Les résultats sont indiqués dans le tableau 5.

1.3. Bonnes pratiques de fabrication

La solution de morphine étant destinée à des malades immunodéprimés et les ampoules n'étant pas stérilisables, nous avons travaillé dans des conditions de propreté les meilleures possibles. Bien qu'il s'agisse d'une préparation pour voie orale, il était important d'assurer une bonne qualité microbiologique à la solution.

L'adjonction de conservateurs est à exclure étant donné les phénomènes d'intolérance qu'ils peuvent provoquer.
Le seul moyen d'action se situe donc dans l'amélioration des bonnes pratiques de fabrication.
Ces bonnes pratiques de fabrication ont pour objet de garantir au médicament la qualité requise pour l'usage prévu. Elles recouvrent toutes les phases de fabrication, contrôle et distribution du médicament.
Pour les formes liquides, le principal risque encouru est celui de la contamination microbienne et ce problème est particulièrement important en milieu hospitalier. En effet, la présence de germes opportunistes polyrésistants entraine de nombreuses infections nosocomiales chez les malades sensibles.

CONTROLES EN COURS DE FABRICATION: RESULTATS

1. MESURE DU PH

	pH avant filtration	pH après filtration
Ampoules de 5 ml	4.86	4.80
Ampoules de 10 ml	5.10	5.10

2. MESURE DU VOLUME EXTRACTIBLE

	Volumes mesurés en ml					volume moyen	variation/ vol. théorique
Ampoules de 5 ml	5.2	5.1	4.9	5.0	5.4	5.1	+ 2.4 %
Ampoules de 10 ml	10.7	10	10.3	10.5	10.3	10.4	+ 3.6 %

- Tableau 5 -

Nous avons donc travaillé sous hotte à flux laminaire. Cette hotte doit être mise en route la veille de la fabrication afin d'éliminer toute particule contaminante.
Cependant, il existe plusieurs failles dans la chaine de fabrication des ampoules.
La hotte à flux laminaire ne se trouve pas dans la même pièce que le caisson à vide qui lui même, bien que nettoyé, n'est pas stérile.
L'air servant à casser le vide du caisson vient de l'air ambiant non stérile.
Les niveaux d'action sont donc les suivants:

- au niveau du matériel: nettoyage et stérilisation de tout le matériel en pyrex et des ampoules
- au niveau des locaux: formolisation du caisson à vide et des pièces
- au niveau du personnel: manipulation à l'aide de gants et de masques.

Les mesures à prendre au niveau du personnel et du matériel ne posent pas de problème.
Une alternative à la formolisation des pièces serait de remplir les ampoules sous la hotte à flux laminaire à l'aide d'une cloche à vide ou, en dernier recours, individuellement à l'aide d'une seringue.
Dans le cas particulier de la pharmacie du C.H.R. de Grenoble, la formolisation des locaux est difficilement envisageable.
La conformation des lieux et l'activité de la pharmacie ne sont pas compatibles avec ce mode de désinfection qui interviendrait environ tous les deux mois.
En effet, la formolisation implique un colmatage de toutes les ouvertures et la non disponibilité des pièces concernées pendant le temps de formolisation et d'aération des lieux, ainsi que pendant le temps de fabrication.
La possibilité d'installation d'une cloche à vide sous hotte à flux laminaire est envisagée lors d'un prochain remaniement des locaux.

1.4. Etiquetage

Les ampoules contenant du chlorhydrate de morphine sont soumises au régime du tableau B.
Elles doivent être étiquetées individuellement; les étiquettes blanches comportent:

- la formule unitaire avec la quantité de toxique inscrite en toutes lettres
- le numéro de lot de fabrication
- la date de péremption.

Compte tenu des capacités de fabrication et de la rotation des stocks, nous pouvons proposer un délai d'utilisation de deux mois.

Les ampoules comporteront également une contre-étiquette rouge orangé portant la mention " ne pas dépasser la dose prescrite".

Il est apparu utile comme mesure de sécurité supplémentaire de faire mention sur l'étiquetage du caractère buvable de la solution contenue dans l'ampoule.

Ces ampoules étiquetées sont placées sur un chevalet et conditionnées dans une boite contenant, par exemple, la prescription de sept jours.

Une circulaire ministérielle du 10 Mai 1972 (47) fixe les règles d'étiquetage des boites ou récipients contenant des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses, détenus séparés par tableau dans les armoires des services hospitaliers et qui sont délivrées aux malades par l'intermédiaire du personnel hospitalier.

L'étiquette de la boite, de couleur rouge-orangé, doit comporter:

a) dans la partie supérieure, inscrites en lettres noires,
- la dénomination du médicament
- la dose de substance du tableau B par unité de prise, en toutes lettres.

b) dans la partie inférieure, séparées du contexte par une double ligne noire, les mentions:

"Tableau B - Ne pas dépasser la dose prescrite".

2. CONTROLES

Le statut juridique d'ampoules fabriquées en grand nombre et à l'avance en milieu hospitalier est mal défini. On ne peut les classer ni dans les médicaments magistraux ni dans les spécialités.

Le médicament magistral ne figure pas au Code de la Santé Publique. Il est défini par l'article 30 de la loi du 2 Janvier 1968 concernant l'officine. Ses deux caractères sont d'être effectué extemporanément et par unité.

La spécialité est, d'après l'article L 601 du Code de la Santé Publique, un médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier, caractérisé par une dénomination spéciale et possédant une autorisation de mise sur le marché (A.M.M.).

Le Conseil National de l'Ordre et l'Administration admettent que, dans certains cas, l'exécution des préparations magistrales peut être confiée aux pharmacies hospitalières qui les fabriquent en série (4).

Les ampoules fabriquées en série font donc partie de nouvelles formes de médicaments qui ne répondent aux définitions ni du médicament magistral ni de la spécialité pharmaceutique .
Par exemple, la Cour de Rennes (20 Juin 1984) a considéré comme préparation magistrale des ampoules contenant des acides halogénés fabriquées par 5000 effectuées en fonction d'ordonnances remises par des médecins qui en ont établi la formule.

En ce qui concerne le statut juridique des ampoules buvables de morphine, nous avons pris avis auprès de l'inspection en Pharmacie.
Ces ampoules sont considérées comme préparation magistrale et à ce titre, ne peuvent être préparées qu'extemporanément.
Cependant, la préparation à l'avance de telles ampoules est tolérée, à condition que des contrôles les plus complets possibles soient effectués, à savoir:

- contrôle analytique des matières premières
- contrôle du conditionnement
- contrôle analytique du produit fini
- vérification de la qualité microbiologique du produit fini
- contrôle de stabilité de la préparation.

Tous les résultats des contrôles sont notés pour chaque lot sur une fiche de contrôle à laquelle on attribue un numéro.

Il n'existe donc pas de normes ni de contrôles exigés par la législation pharmaceutique concernant les "préparations magistrales fabriquées à l'avance", mais dans tous les cas, le pharmacien fabricant est tenu de garantir la qualité de ses préparations (Art R 5115 du Code de la Santé Publique).

2.1. Contrôle des matières premières

Deux cas se présentent:

- la matière première est inscrite à la Pharmacopée Française

C'est le cas du chlorhydrate de morphine (Pharmacopée Française X° édition, Janvier 1983) et de la vanilline (Pharmacopée Française IX° édition, Octobre 1976).

On procède alors à une vérification d'identité conformément aux monographies.

- la matière première n'est pas inscrite à la Pharmacopée Française

Le pharmacien est tenu de demander au laboratoire fournisseur le bulletin d'analyse du produit concerné et de procéder à son identification complète.

Le cas de l'aspartam est particulier: il fait l'objet d'une fiche Propharmacopea (fiche n° 250 de Novembre 1984).

Ces fiches concernent des produits sur le point d'être inscrits à la Pharmacopée Française. Les méthodes d'identification et de dosage sont ainsi soumises à l'approbation des pharmaciens fabricants.

D'autre part, l'aspartam entre dans la composition de spécialités possédant une A.M.M..

On considère donc que l'aspartam entre dans la catégorie des matières premières inscrites à la Pharmacopée Française.

Les identifications sont réalisées sur chaque nouveau lot selon les spécifications

- de la Pharmacopée Française X° édition pour le chlorhydrate de morphine (annexe 2)
- de la Pharmacopée Française IX° édition pour la vanilline (annexe 3)
- de la fiche Propharmacopée n° 250 pour l'aspartam (annexe 4)

2.2. Contrôle du conditionnement

L'ampoule terminée est définie par la norme AFNOR qui a pour but de fixer les caractéristiques géométriques des ampoules pharmaceutiques à deux pointes destinées à contenir des préparations buvables.
Le fabricant doit se conformer aux normes qui portent sur la longueur totale, le volume de l'ampoule, le diamètre du corps et de la pointe, la forme de l'épaulement et le rodage de la pointe ouverte.

Quant à la qualité du verre, nous avons souligné précédemment l'importance de la neutralité de celui-ci dans le cas du soluté de morphine.
Cependant, on peut noter qu'il n'existe pas à la Pharmacopée Française de normes concernant la neutralité du verre destiné au conditionnement des préparations buvables.
Le fournisseur fournit les résultats de l'analyse qui consiste en un dosage des ions d'alcali cédés par le verre à de l'eau fraichement distillée après préparation et autoclavage conformes à la Pharmacopée Européenne.
Les ampoules étant autocassables, il convient de vérifier avant leur utilisation qu'elles se cassent correctement afin d'assurer une administration facile et sans danger.

2.3. Contrôles du produit fini

2.3.1. Echantillonnage

Les contrôles doivent être effectués sur un échantillon représentatif de chaque lot de fabrication.
Pour des lots de 280 ampoules de 5 ml ou de 160 ampoules de 10 ml, nous nous sommes fixés, pour chaque contrôle portant sur le produit fini, un échantillon minimum de 5 ampoules prélevées au hasard.

2.3.2. Contrôle analytique

Ce contrôle comprend:

- l'identification du principe actif
- le dosage du principe actif.

2.3.2.1. Identification du chlorhydrate de morphine

Le chlorhydrate de morphine est identifié par chromatographie sur couche mince sur plaque de silice fluorée (30).

2.3.2.1.1. Mode opératoire

On dépose un volume d'échantillon tel que l'on ait 20 microgrammes de chlorhydrate de morphine. On dépose également 20 microgrammes de morphine témoin.
On élue par le mélange méthanol- acétone- triéthanolamine (50+50+1,5).
La révélation se fait par l'iodoplatinate R.

2.3.2.1.2. Résultats

Les résultats de cette identification sont reproduits en figure 8 et en figure 9.
Cette identification par chromatographie permet aussi de détecter des produits de dégradation de la morphine.
Dans notre cas, on n'observe pas de taches différentes des taches correspondant à la morphine.

2.3.2.2. Dosage du chlorhydrate de morphine

2.3.2.2.1. Principe

Par action du nitrite de sodium en milieu acide puis de l'ammoniaque, on obtient des nitrophénolates (mono, dinitrophénolates) qui développent une coloration jaune quantitative évaluée au spectrophotomètre à 450 nm (28).
La vanilline possédant également une fonction phénolique, interfère dans le dosage. Il faut donc l'extraire de la solution par du chloroforme (cf mode opératoire).

2.3.2.2.2. Réactifs

* chloroforme
* Acide sulfurique concentré
* Solution aqueuse de chorhydrate de morphine à 1 mg/ml et 1.5 mg/ml
* Réactif A
  - 400 ml acide acétique glacial
  - 75 ml solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 10 %
  - 25 ml d'eau
* Réactif B
  Solution aqueuse saturée de nitrite de sodium (environ 17 g pour 25 ml)

* Réactif C
  - 20 ml éthanol
  - 200 ml d'ammoniaque concentré
  - 100 ml d'eau.

2.3.2.2.3. Mode opératoire

	BLANC	TEMOIN *	AMPOULE 5mg/5ml	AMPOULE 15 mg/10ml
AMPOULE A DECANTER				
- Prise d'essai	5 ml eau	5ml	1 ampoule	1/2 amp=5ml
- Extraire la vaniline par le chloroforme	3x10 ml	3x10 ml	3x10 ml	3x10 ml

JETER 3 FOIS LA PHASE CHLOROFORMIQUE

FIOLE DE 25 ML				
- Prise d'essai phase aqueuse	2 ml	2 ml	2 ml	2 ml
- Réactif A	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml
- H_2SO_4 C.	0.2 ml	0.2 ml	0.2 ml	0.2 ml
- Réactif B	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml

REPOS 1 HEURE

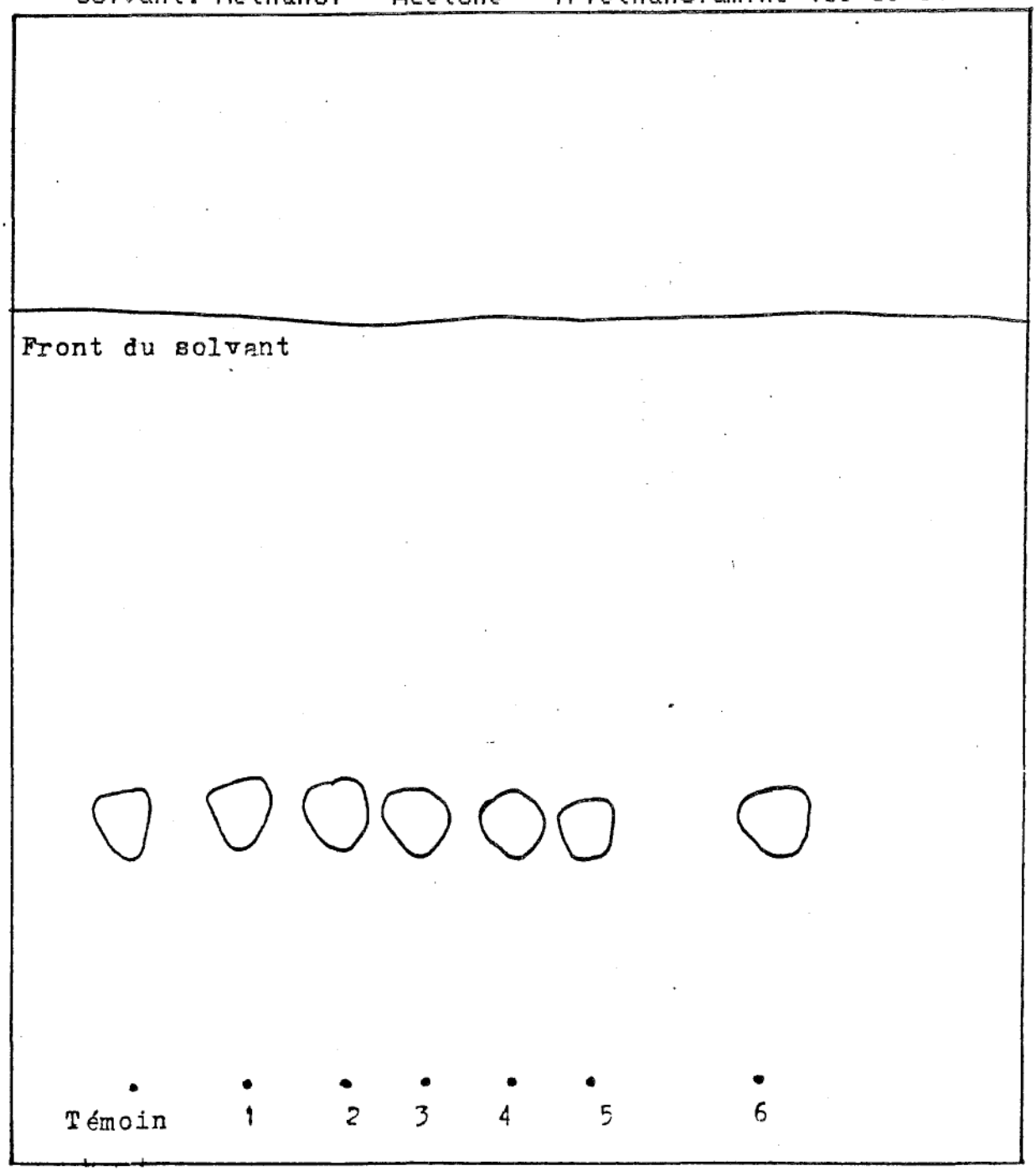
Compléter à 25 ml avec le réactif C.
Lire à 450 nm contre le blanc.

* PREPARATION DU TEMOIN

- Pour les ampoules à 5 mg dans 5 ml, on prépare une solution aqueuse de chlorhydrate de morphine à 1mg/ml par pesée exacte de 50 mg de chlorhydrate de morphine et dissolution dans 50 ml d'eau dans une fiole jaugée.

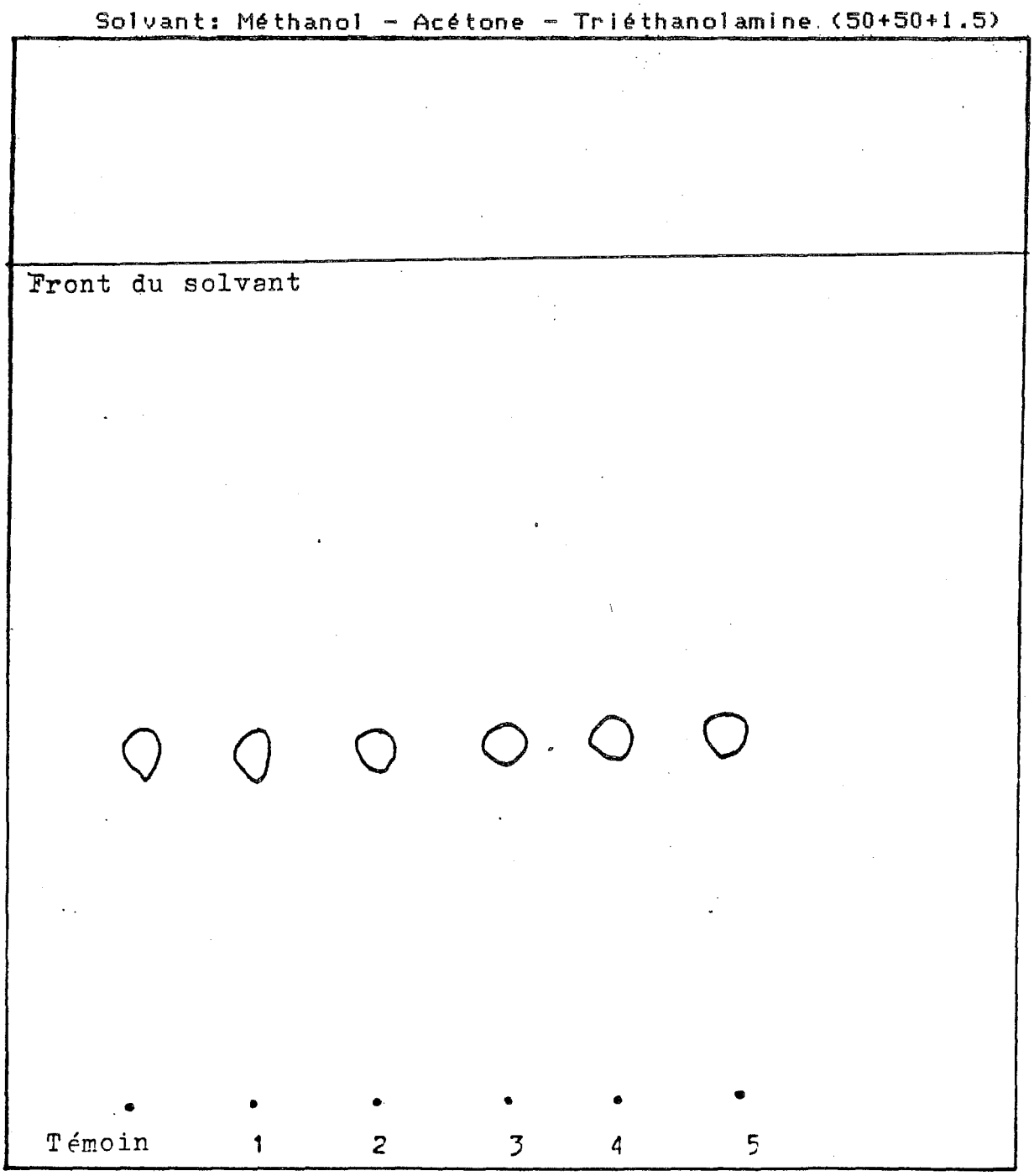
IDENTIFICATION DE LA MORPHINE DANS 6 AMPOULES DE 5 ML

Solvant: Méthanol - Acétone - Triéthanolamine (50+50+1.5)



- Figure 8 -

IDENTIFICATION DE LA MORPHINE DANS 5 AMPOULES DE 10 ML



- Figure 9 -

DOSAGE DU CHLORHYDRATE DE MORPHINE: RESULTATS

	Ampoules à 5 mg de chlorhydrate de morphine		
	D.O. à 450 nm	quantité de morphine par ampoule(mg)	% / au témoin
Témoin	0,455		100
Essai 1	0.46	5.0	102.2
Essai 2	0.465	5.1	101,1
Essai 3	0.44	4.8	96,7
Essai 4	0,435	4.8	95,6
Essai 5	0,445	4.9	97.8
Essai 6	0,45	4.9	98.9

	Ampoules à 15 mg de chlorhydrate de morphine		
	D.O. à 450 nm	quantité de morphine par ampoule(mg)	% / au témoin
Témoin	0,72		100
Essai 1	0,735	15.3	102,1
Essai 2	0.70	14.6	97.2
Essai 3	0.71	14.8	98.6
Essai 4	0.73	15.2	101.4
Essai 5	0,695	14.5	96.5
Essai 6	0,70	14.6	97.2

- Tableau 6 -

- Pour les ampoules à 15 mg dans 10 ml, on prépare une solution aqueuse de morphine à 1.5 mg/ml par pesée exacte de 75 mg de chlorhydrate de morphine et dissolution dans 50 ml d'eau dans une fiole jaugée.

- On prélève 5 ml de cette solution que l'on soumet aux mêmes opérations que les ampoules à contrôler.

2.3.2.2.4. Calculs

Soit D la valeur de la densité optique de l'essai lue par rapport au blanc.
Soit Dt la valeur de la densité optique du témoin lue par rapport au blanc.

Pour les ampoules à 5 mg, la quantité de morphine contenue dans une ampoule est égale à x:

$$x = \frac{D}{Dt} \times 5 = \ldots \text{ mg de chlorhydrate de morphine.}$$

Pour les ampoules à 15 mg, la quantité de morphine contenue dans une ampoule est égale à y:

$$y = \frac{D}{Dt} \times 15 = \ldots \text{ mg de chlorhydrate de morphine.}$$

2.3.2.2.5. Résultats

Les résultats du contrôle portant sur deux lots de fabrication d'ampoules de 5 et de 10 ml sont consignés dans le tableau 6 .
Ils sont conformes aux normes de la Pharmacopée Française qui requiert une variation inférieure à 5 % par rapport à la valeur théorique.

2.3.3. Contrôle microbiologique

Les ampoules de solution de morphine sont destinées à la voie orale. Elles ne nécessitent donc pas un contrôle strict de stérilité.
Il faut néanmoins vérifier la bonne qualité microbiologique de la solution qui est destinée à des malades immunodéprimés.
Celle-ci est ensemencée sur des boites de Petri de gélose au sang et gélose trypticase-soja qui sont mises à incuber.

Sur tout les lots fabriqués jusqu'alors, les résultats montrent l'absence de tout microorganisme (bactéries, champignons ou levures) dans les conditions de l'essai.

2.3.4. Contrôle de stabilité

Nous avons proposé un délai d'utilisation des ampoules de morphine de deux mois, toutes les conditions requises pour une bonne stabilité de la morphine étant remplies.
Afin de justifier de la préparation à l'avance de telles ampoules, on les soumet à un contrôle de stabilité qui consiste en des dosages répétés du chlorhydrate de morphine aux temps zéro, quinze jours, un mois et deux mois.
On peut également détecter d'éventuels produits de dégradation de la morphine par chromatographie couche mince (cf chapitre identification de la morphine).

DELIVRANCE DES AMPOULES

ENQUETE AU C.H.R. DE GRENOBLE

IV. DELIVRANCE DES AMPOULES DE MORPHINE: ENQUETE AU C.H.R. DE GRENOBLE

Après fabrication en petit nombre des deux sortes d'ampoules, celles-ci ont été délivrées dans les services prescripteurs de morphine.
Nous les avons accompagnées d'un questionnaire (annexe 5) permettant de recueillir des renseignements sur leurs modalités d'administration et leur acceptation par le malade et le personnel soignant.

1. REGLES DE DELIVRANCE

Les ampoules de morphine suivent les règles de délivrance des substances du tableau B.
La délivrance ne peut être effectuée par la Pharmacie que sur présentation d'un bon extrait d'un carnet numéroté qui doit mentionner:

- le nom du malade
- la date de prescription
- le nom du prescripteur
- la formule de la préparation ainsi que la quantité de toxique prescrite, en toutes lettres.

On ne délivre à la fois qu'une quantité d'ampoules nécessaire pour un traitement maximal de sept jours.

2. INDICATIONS

La solution buvable est indiquée d'une part chez des malades ne pouvant pas avaler de formes solides, d'autre part lors de l'ajustement de la posologie des comprimés de Moscontin.

Lors d'une première prescription de morphine orale, il est préférable, ainsi qu'il est préconisé par les laboratoires SARGET, d'équilibrer le malade (même s'il peut avaler des comprimés) sous morphine buvable administrée toutes les quatre heures.
Ceci permet d'ajuster la posologie sans trop de tatônnements et d'augmenter rapidement la dose si le malade souffre encore trop.
Une fois le malade équilibré, ce qui prend 48 à 72 heures, on passe aux comprimés de Moscontin en prenant soin de donner le premier comprimé en même temps que la dernière ampoule.

Toutefois, chez certains malades, la couverture par le Moscontin n'est pas complète. Entre deux prises, on observe une recrudescence de la douleur. On peut alors proposer un relais par une ampoule de morphine plutôt que d'administrer trois comprimés de Moscontin par jour ce qui est contraire à la posologie indiquée et entraine l'apparition d'effets secondaires importants.

3. RESULTATS

Les résultats de notre enquête portent sur la délivrance des ampoules buvables de morphine aux malades hospitalisés.
Le questionnaire à été rempli pour dix d'entre eux dont quatre sont hospitalisés en Pneumologie et six dans un service de Gériatrie.
Huit patients sont de sexe masculin; trois font partie de la tranche d'âge de 41 à 60 ans, quatre font partie de la tranche d'âge de 61 à 80 ans et un est agé de plus de 80 ans.
Les deux patientes sont âgées respectivement de 72 et 78 ans.

Tous sont atteints d'un cancer entrainant des douleurs d'intensité variable, ce qui explique que les posologies varient de 20 à 120 mg par 24 heures.

En général, les malades ne prennent pas leurs médicaments seuls: ce sont donc les infirmières qui ouvrent les ampoules. Cette ouverture ne présente pas de difficultés.
Dans cinq cas sur dix, l'administration est faite diluée dans de l'eau ou une autre boisson, vu le faible volume médicamenteux.
Dans ce cas, l'appréciation du goût sucré de la solution de morphine elle même est donc difficile à évaluer.

Dans l'ensemble, l'acceptabilité de la médication s'est révélée satisfaisante.
Certains patients n'ont cependant pas pu être interrogés précisément: problème de langage, de conscience.
Le seul ennui qui est apparu était dû aux nausées provoquées par le chlorhydrate de morphine. Le patient, associant l'arôme de la solution à ces troubles, était pris de nausées à chaque administration. Ce problème aurait pu être évité par l'administration plus précoce d'antiémétiques.

La comparaison par rapport à l'élixir de Brompton n'a pu être faite que dans un cas. Le malade avait reçu l'élixir auparavant et a déclaré préférer les ampoules de solution de morphine.
On peut noter l'utilisation de la solution dans le cas d'un malade portant une sonde gastrique. Dans ce cas, le problème de l'aromatisation et de l'accceptabilité ne se pose pas mais la composition de la solution pourrait contribuer à améliorer la tolérance gastrique par rapport au "soluté" de Brompton (suppression de l'alcool et de l'eau chloroformée).

D'après les résultats des questionnaires et les renseignements recueillis dans les différents services, on peut remarquer que les posologies les plus employées sont de 5 et 10 milligrammes par prise.
Le personnel soignant souhaiterait n'avoir qu'une ampoule à ouvrir dans ces cas.
On peut donc proposer soit de procéder à la fabrication supplémentaire d'ampoules à 10 milligrammes soit de remplacer les ampoules à 15 milligrammes (moins utilisées) par des ampoules à 10 milligrammes.

CONCLUSION

CONCLUSION

Le problème auquel nous nous sommes intéressés consistait en la présentation en conditionnement unitaire d'une préparation analgésique à base de morphine jusqu'alors utilisée sous forme multidose.

Diverses solutions pouvaient être proposées pour le résoudre .
Ainsi, à l'hôpital Saint Joseph de Paris, il avait été décidé, dans un premier temps, d'omettre la cocaïne du "soluté" de Brompton sans toucher aux autres composants de la formule (alcool, sirop, eau chloroformée) et de présenter ce sirop en flacons monodoses de 10 ml.
Puis, à l'image de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux qui commercialise des ampoules buvables de morphine, une solution aqueuse de chlorhydrate de morphine seul fût conditionnée en flacons type pénicilline de 10 ml, après ajustement du pH à 3,5 et stérilisation (38).

Nous avons choisi de répartir la solution analgésique en ampoules , conditionnement unitaire de choix pour une préparation buvable.

Des raisons techniques (liées à la viscosité importante du sirop de sucre et aux risques de caramélisation lors de la fermeture des ampoules) ainsi que des problèmes d'acceptabilité de la préparation nous ont conduit à simplifier la formule du "soluté" de Brompton jusqu'à obtention d'une solution aqueuse de morphine.
Un jury de dégustation est alors intervenu dans le choix d'un aromatisant et d'un édulcorant destinés à masquer la saveur amère de ce principe actif.

La composition de la préparation et le type de malades auxquels elle était destinée imposaient d'appliquer les Bonnes Pratiques de Fabrication, particulièrement importantes en milieu hospitalier où l'on rencontre fréquemment des germes polyrésistants.
La stérilisation des ampoules par la chaleur n'étant pas possible, nous avons mis en oeuvre une filtration stérilisante; les étapes conduisant au conditionnement ont alors été primordiales dans l'obtention de la qualité microbiologique de la solution.

Le statut juridique de telles ampoules préparées à l'avance n'étant pas encore défini, celles-ci ont subi de nombreux contrôles nécessaires à

l'assurance de qualité du médicament hospitalier: contrôles avant fabrication (matières premières), en cours de fabrication (pH, volume extractible, ...), et sur le produit fini (identification et dosage du principe actif, qualité microbiologique, ...).

Les ampoules buvables de morphine furent délivrées dans différents services hospitaliers, notamment de Gériatrie et de Pneumologie.
Que ce soit diluée ou avalée telle quelle, la solution a été bien acceptée par les malades.
Quant au personnel soignant, il ne semble pas avoir été gêné par la manipulation d'ampoules par rapport à celle d'un flacon, à condition de savoir limiter le nombre d'ouvertures par prise.
Malgré l'apparition concommitante des comprimés de morphine à libération lente, les ampoules de morphine ont été appréciées et sont actuellement toujours utilisées dans les indications proposées.

BIBLIOGRAPHIE

- BIBLIOGRAPHIE -

1. Anonyme - The Brompton cocktail - Lancet , 1979 , 2, 1220- 1221.

2. Anonyme - Aspartam okayed for use in diet softdrinks - Chem. Eng. News , 1983 , July 11 , p.5.

3. Anonyme - Physiologie de la douleur et de l'analgésie - Méd. Hyg. , 1979 , (1320) , 524- 533.

4. Auby J.M., Dilleman G. - Droit pharmaceutique - Paris, Librairies techniques, 1986, fascicule 23, p.11.

5. Baker J. - A new series of oral medications for chronic cancer pain relief - Comprehensive therapy, 1984, 10, (5), 48- 54.

6. Bardgett D., Howard C., Muray G., Calvey T., Williams N. - Plasma concentration and bioavailability of a buccal preparation of morphine sulphate - Br. J. Clin. Pharm., 1984, (17), 198- 199.

7. Bell M. , Calvey T. , Mishra P. , Murray V. , Weldon B. , Williams N. - Buccal morphine: a new route for analgesia? - Lancet , 1, 1985 , 71- 73.

8. Belnat P., Bernard J., Riou G. - Traitement des douleurs chroniques chez les cancéreux: efficacité de la morphine per os - Revue de l'ADPHSO, 1980, 5, (3), 39- 43.

9. Bonnardot JP. , Tavernier M. , Floquet M. , Reignier A. , Laugier A. - Traitement symptomatique des affections hyperalgiques parvenues au stade terminal - Conc. Méd. , 1978 , 42, (100) , 6871- 6877.

10. Borzeix K. - Médicaments vracs et erreurs humaines - Thèse Pharmacie , Poitiers , 1982.

11. Brewin TB. - Alcohol intolerance in neoplastic disease - Br. Med. J. , 1966 , 2 , 437- 441.

12. Brulé G. , Voisin P. - Les douleurs rebelles , traitement par la morphine per os - Anesth. analg. reanim. , 1981 , (38) , 379- 381.

13. Carlier A. - Présent et futur des doses unitaires à l'hôpital - Labo-Pharma: Problèmes et techniques, 1974, (229), 157- 158.

14. Casahoursat L., Palancade P., Maurain C., Quilichini R. - Considérations sur quelques conditionnements modernes des médicaments: compatiblité contenant-contenu - Sci. Techn. Pharm., 1977, 6, (6), 265- 267.

15. Cloche J.- Les matériaux utilisés dans le conditionnement unitaire des médicaments - Labo-Pharma: Problèmes et techniques, 1974, (229), 119- 120.

16. De Lapouge D. , Jeannin C. - Comportement du malade face aux formes liquides aromatisées: cas particulier des ampoules buvables - Sci. Tech. Pharm. , 1980 , 9, (2) , 99- 106.

17. Donzé M. - Morphine, endorphines et enképhalines: un même récepteur - Thèse pharmacie, Tours, 1984, n° 105.

18. Dover S. - Morphine analgesia in terminal care - Therapeutic progress - Review XXIII - J. Clin. Hosp. Pharmacy, 1986, 11, (6), 409- 426.

19. Ellison N., O Lewis G. - Plasma concentrations following single doses of morphine sulphate in oral solution and rectal suppository - Clin. Pharm., 1984, 3, (6), 614- 617.

20. Flouvat B. - Apport du conditionnement unitaire à la Pharmacie hospitalière - Labo-Pharma: Problèmes et techniques - 1974, (229), 159- 164.

21. Hillier E. - Oral narcotic mixtures - Br. Med. J. , 1983 , 287, (6394), p.701.

22. Krowech G., Caldera P., Straub K., Castagnoli N., Almina M. - Morphine metabolism revisited III.Confirmation of a novel metabolic pathway - Chem. Biol. Interact., 1986, 58, (1), 29- 40.

23. Lakdja F. - La morphine par voie rectale dans les douleurs chroniques des malades cancéreux - Presse méd., 1986, 15, (33), 1684.

24. Le Hir A. - Abrégé de pharmacie galénique - Paris, Masson , 1981, 3° édition , p.202.

25. Melzack R. , Mount BM. , Gordon JM. - The Brompton mixture versus morphine solution orally: effects on pain - Can. Med. Assoc. J. , 1979, 120, (4), 435- 438.

26. Mount BM. , Ajemian I. , Scott JF. - Use of the brompton mixture in treating the chronic pain of malignant disease - Can. med. assoc. J. , 1976, 115, (2), 122- 124.

27. Nathan M. - Rapport concernant un élixir à base de morphine et cocaïne utilisé dans le traitement des douleurs des cancéreux - Bull. Ordre Pharm. , 1980, (229), 66- 91.

28. Pesez M. , Barthos J. - Pratique de l'analyse organique colorimétrique et fluorimétrique - Paris, Masson , 1984 , 2° édition , 28- 29.

29. Picot G., Prugnaud J.L. - Conditionnement, prescription et délivrance d'une potion morphinique en milieu hospitalier - Le Pharmacien Hospitalier, 1983, (74), 9- 13.

30. Prugnaud P. , Quereau B. , Mollet M. , Pradeau P. - Préparation à base de morphine sans conservateurs, délivrée par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris : interêt et stabilité - Les actualités pharmaceutiques , 1982, (192), 87- 92.

31. Rossier J., Chapouthier G. - Enképhalines et endorphines - La recherche, 1982, 13, (138), 1296- 1305.

32. Laboratoires Sarget - Dossier technique du MOSCONTIN - 1987.

33. Laboratoires Sarget - Morphine : mythes et réalités - 1987.

34. Saunders C., Baines M. - La vie aidant la mort - Paris, Médecine et Sciences internationales, 1986.

35. Säwe J. , Dahlström B. , Paalzow L. , Rane A. - Morphine kinetics in cancer patients - Clin. Pharmacol. Ther. , 1981, 30, (3), 629- 635.

36. Säwe J. , Dahlström B. , Rane A. - Steadystate kinetics and analgesic effects of oral morphine in cancer patients - Eur. J. Clin. Pharmacol. , 1983, 24, (4), 537- 542.

37. Säwe J., Kager L., Svensson E., Rane A. - Oral morphine in cancer patients: in vivo kinetics and in vitro hepatic glucuronidation - Br. J. Clin. Pharmacol., 1985, 19, (4), 495- 501.

38. Tagiasco N., Fourrier A., Huchet J., Brohier S. - Solution de morphine pour la voie orale : fabrication en série de monodoses dans une pharmacie hospitalière - Le Pharmacien hospitalier, 1986, (81), 35- 36.

39. Tsouderos Y., Held J.P. - Endorphines et douleur - Conc. Méd., 1982, 12, (104), 1869- 1883.

40. Twycross R. - Value of cocaïne in opiate-containing elixirs - Br. Med. J., 1977, 4, p.1348.

41. Twycross R. - Effect of cocaïne in the Brompton cocktail - Advances in pain Research and Therapy, 1979, 3, 927- 932.

42. Verain A., Gattefossé M., Bienvenu G. - Contribution à l'étude des correctifs de l'amertume - Parf. Cosm. Sav. France, 1972, 2, 122- 127.

43. Walsh TD. - Oral morphine in chronic cancer pain - Pain, 1984, 18, 1- 11.

44. Yeh S., Lach J. - Stability of morphine in aqueous solution - J. Pharm. Sci., 1961, 50, (1), 35- 41.

45. Zaffran M., Bardelay G. - Synthèses: La douleur chez le cancéreux - La Revue Prescrire, 1987, 7, (66), 267- 272.

46. Arrêté du 14 Janvier 1987, portant additif n° 4 à la Pharmacopée Française (X° édition), J.O. du 1° Février 1987, p.1186.

47. Circulaire ministérielle du 10 Mai 1972 concernant l'étiquetage en milieu hospitalier - Bull. Ordre Pharm., Juin 1972, (148).

ANNEXES

TESTS D'EVALUATION DU SEUIL DE DETECTION DE L'AMER

- TEST 1 -

-Plusieurs flacons contenant des concentrations croissantes d'un principe sont présentés.

-A partir duquel percevez- vous une différence par rapport à l'eau ?

-Quelle saveur reconnaissez- vous ?

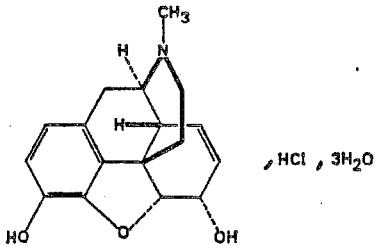
-TEST 2 -

-Trois séries de trois flacons sont présentées.Deux flacons sont identiques et un est différent.

-Essayez de trouver les flacons différents et de les classer par ordre croissant d'amertume ressentie.

MORPHINE (CHLORHYDRATE DE)

Morphini hydrochloridum



$C_{17}H_{20}ClNO_3,3H_2O$ M_r 375,8

Le chlorhydrate de morphine contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de chlorhydrate d'époxy-4,5 *N*-méthyl morphinène-7 diol-3,6-(5*R*,6*S*), calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou aiguilles incolores et soyeuses, ou masses cubiques, efflorescentes en atmosphère sèche, solubles dans l'eau et dans le glycérol, peu solubles dans l'alcool, pratiquement insolubles dans le chloroforme et dans l'éther.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de morphine dans de l'eau et complétez à 100,0 ml avec le même solvant. Examinée de 250 nm à 350 nm (V.6.19), la solution présente un seul maximum d'absorption à 285 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 41 environ.

B. Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de morphine dans de l'hydroxyde de sodium 0,1N et complétez à 100,0 ml avec le même solvant. Examinée de 265 nm à 350 nm (V.6.19), la solution présente un seul maximum d'absorption à 298 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 70 environ.

Janvier 1983.

C. Dans une capsule de porcelaine, placez 1 mg environ de chlorhydrate de morphine pulvérisé, puis ajoutez 0,5 ml d'acide sulfurique R et 0,05 ml de formaldéhyde R. Il se développe une coloration pourpre qui vire au violet.

D. Dissolvez 5 mg environ de chlorhydrate de morphine dans 5 ml d'eau. Ajoutez 0,15 ml d'une solution récemment préparée de ferricyanure de potassium R à 1 pour cent *m/V* et 0,05 ml de solution de chlorure ferrique R1. Il apparaît immédiatement une coloration bleue.

E. Dissolvez 5 mg environ de chlorhydrate de morphine dans 5 ml d'eau. Ajoutez 1 ml de solution diluée de peroxyde d'hydrogène R, 1 ml d'ammoniaque diluée R1 et 0,05 ml d'une solution de sulfate de cuivre R à 4 pour cent *m/V*. Il se développe une coloration rouge.

F. Le chlorhydrate de morphine donne la réaction (a) des chlorures (V.3.1.1).

G. Le chlorhydrate de morphine donne la réaction des alcaloïdes (V.3.1.1).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,50 g de chlorhydrate de morphine dans de l'eau et complétez à 25,0 ml avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (V.6.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 ou JB_6 (Procédé II, V.6.2).

Acidité ou alcalinité. A 10 ml de la solution S, ajoutez 0,05 ml de solution de rouge de méthyle R. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 ml d'hydroxyde de sodium 0,02N ou d'acide chlorhydrique 0,02N.

Pouvoir rotatoire spécifique (V.6.6). Déterminé avec la solution S et calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de -110° à -115°.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (V.6.20.2) en utilisant une plaque recouverte de gel de silice G R.

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g de chlorhydrate de morphine dans un mélange à volumes égaux d'alcool R et d'eau, puis complétez à 10 ml avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg de phosphate de codéine R dans 5 ml de solution à examiner. Prélevez 0,1 ml de cette solution et complétez à 10 ml avec un mélange à volumes égaux d'alcool R et d'eau.

Déposez séparément sur la plaque 10 µl de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 35 volumes de toluène R, de 35 volumes d'alcool à 70 pour cent *V/V*, de 32,5 volumes d'acétone R et de 2,5 volumes d'ammoniaque concentrée R. Séchez la plaque dans un courant d'air. Pulvérisez de la solution d'iodobismuthate de potassium R. Séchez la plaque dans un courant d'air pendant 15 min. Pulvérisez de la solution diluée de peroxyde d'hydrogène R. La tache due à la codéine est gris-bleu et celle due à la morphine est rosâtre. S'il apparaît une tache correspondant à la codéine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale et que la tache correspondant à la codéine, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache correspondant à la morphine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin. L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin présente 2 taches nettement séparées.

Méconate. A 10 ml de la solution S, ajoutez 1 ml d'acide chlorhydrique R et 0,1 ml de solution de chlorure ferrique R1. Utilisez comme liquide de compensation un essai à blanc préparé simultanément et dans les mêmes conditions à partir de 10 ml d'eau. Mesurée à 480 nm (V.6.19), l'absorbance n'est pas supérieure à 0,05 (0,2 pour cent).

Perte à la dessiccation (V.6.22). Déterminée à l'étuve à 130 °C sur 0,500 g de chlorhydrate de morphine, la perte à la dessiccation est de 12,0 pour cent à 15,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (V.3.2.14). Déterminé sur le résidu de l'essai « Perte à la dessiccation », le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de chlorhydrate de morphine, en chauffant si nécessaire, dans 30 ml d'acide acétique anhydre R. Refroidissez et ajoutez 6 ml de solution d'acétate mercurique R. Effectuez le dosage des sels halogénés de bases organiques en milieu non aqueux (V.3.5.5) en titrant par l'acide perchlorique 0,1N en présence de 0,1 ml de solution de violet cristallisé R.

1 ml d'acide perchlorique 0,1N correspond à 32,18 mg de $C_{17}H_{20}ClNO_3$.

CONSERVATION

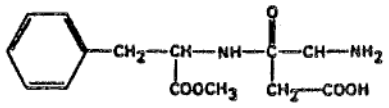
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

Janvier 1983.

Note technique N° 250*

Aspartam

Aspartamum



$C_{14}H_{18}N_2O_5$ M_r 294,3

L'aspartam contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent d'acide amino-3 *N*-[(méthoxycarbonyl)-1 phényl-2 éthyl-(*S*)] succinamique-(3*S*), calculé par rapport à la substance desséchée.

Caractères

Poudre cristalline blanche, inodore, de saveur sucrée, soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène et dans l'hexane.

Identification

L'identification B peut être omise quand les identifications A, C et D sont effectuées. Les identifications A et C peuvent être omises quand les identifications B et D sont effectuées.

A. Dissolvez 0,100 g d'aspartam dans de l'alcool R et complétez à 100 ml avec le même solvant. Examinée de 230 nm à 300 nm (V.6.19), la solution présente des maximums d'absorption à 247 nm, 252 nm, 258 nm et 264 nm.

B. Examinez l'aspartam par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (V.6.18). Les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec l'aspartam SCR fr.

C. Opérez par chromatographie sur couche mince (V.6.20.2) en utilisant une plaque recouverte de gel de silice G R.

Solution à examiner. Dissolvez 0,125 g d'aspartam dans 25 ml d'eau et ajoutez 75 ml d'acide acétique R.

Solution témoin. Dissolvez 0,125 g d'aspartam SCR fr dans 25 ml d'eau et ajoutez 75 ml d'acide acétique R.

(*) *Les méthodes générales et les réactifs auxquels il est fait référence dans cette monographie sont ceux décrits dans la Pharmacopée française, 10e édition.*

Déposez séparément sur la plaque 20 µl de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 2 volumes d'eau, de 4 volumes d'acide formique anhydre R, de 30 volumes de méthanol R et de 64 volumes de chloroforme R. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa fluorescence et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. Pulvérisez la solution tampon phosphate pH 7,4 R. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez ensuite la solution de fluorescamine (1). Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dissolvez 20 mg environ d'aspartam dans 1 ml de méthanol R et ajoutez 1 ml de solution alcoolique d'hydroxylamine R. Portez au bain-marie pendant 15 min. Laissez refroidir et amenez à pH voisin de 2 avec de l'acide chlorhydrique dilué R1. Ajoutez 0,1 ml de réactif au perchlorate ferrique (1). Il apparaît une coloration rouge.

Essai

Aspect de la solution. Dissolvez 1 g d'aspartam dans de l'eau et complétez à 100 ml avec le même solvant. La solution est limpide (V.6.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_6 (Procédé II, V.6.2).

Détermination du pH (V.6.3.1). Dissolvez 1,0 g d'aspartam dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 100 ml avec le même solvant. Le pH de la solution, mesuré extemporanément, est de 4,5 à 6,0.

Pouvoir rotatoire spécifique (V.6.6). Dissolvez 2,000 g d'aspartam dans une solution d'acide formique anhydre R à 50 pour cent *V/V* et complétez à 50 ml avec le même acide. Le pouvoir rotatoire spécifique, mesuré dans les 30 min qui suivent la préparation de la solution, est de + 14,5° à + 16,5°, calculé par rapport à la substance desséchée.

Substances apparentés. Opérez par chromatographie liquide (2).

Solution à examiner. Dissolvez 0,600 g d'aspartam dans un mélange de 25 volumes d'acide acétique glacial R et de 75 volumes d'eau et complétez à 100,0 ml avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 9,0 mg d'acide [benzyl-5 (dioxo-3,6 pipérazinyl)] acétique-2 SCR fr dans un mélange de 25 volumes d'acide acétique glacial R et de 75 volumes d'eau et complétez à 100,0 ml avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 30,0 mg de phénylalanine R dans un mélange de 25 volumes d'acide acétique glacial R et de 75 volumes d'eau et complétez à 100,0 ml avec le même mélange de solvants. Prélevez 1,0 ml de cette solution et complétez à 10,0 ml avec un mélange de 25 volumes d'acide acétique glacial R et de 75 volumes d'eau.

Solution témoin (c). Dissolvez 15,0 mg d'aspartylphénylalanine SCR fr dans un mélange de 25 volumes d'acide acétique glacial R et de 75 volumes d'eau et complétez à 100,0 ml avec le même mélange de solvants. Prélevez 1,0 ml de cette solution et complétez à 10,0 ml avec un mélange de 25 volumes d'acide acétique glacial R et de 75 volumes d'eau.

Réglez l'appareil et opérez de manière à satisfaire aux conditions suivantes:

— *Colonne.* La colonne mesure 30 cm de long et 3,9 mm de diamètre intérieur. Elle contient du gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R.

---

(1) *Réactif décrit en annexe.*

(2) *Voir Note Technique Pro Pharmacopoea n° 163.*

— *Phase mobile.* Mélangez 200 ml de méthanol R et 800 ml de solution de phosphate monopotassique R 0,05 M. Le débit de la phase mobile est de 2 ml par minute.

— *Système de détection.* Spectrophotomètre d'absorption dans l'ultraviolet réglé à 220 nm.

Injectez 20 µl de chaque solution. Calculez le pourcentage de chacune des trois impuretés.

L'aspartam ne contient pas plus de:

— 1,5 pour cent d'acide [benzyl-5 (dioxo-3,6 pipérazinyl)] acétique-2,

— 0,5 pour cent de phénylalanine,

— 0,25 pour cent d'aspartylphénylalanine.

Métaux lourds (V.3.2.8). 1,0 g d'aspartam satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 1 ml de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.

Perte à la dessiccation (V.6.22). Déterminée à l'étuve à 100-105 °C sur 1,00 g d'aspartam, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 5,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (V.3.2.14). Déterminé sur 1,0 g d'aspartam, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,2 pour cent.

Dosage

Dissolvez 0,250 g d'aspartam dans 40 ml de diméthylformamide R. Effectuez le dosage des acides en milieu non aqueux (V.3.5.5) en titrant par l'hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1N. Déterminez le point d'équivalence par potentiométrie (V.6.14).

1 ml d'hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1N correspond à 29,43 mg de $C_{14}H_{18}N_2O_5$.

Commentaires du rapporteur

La mise au point de la chromatographie liquide a été réalisée en utilisant la phase stationnaire suivante: µ Bondapack C.18 — 10 µ Waters 27324.

Réactifs

Fluorescamine. $C_{17}H_{10}O_4$ (M_r 278,3).

Poudre microcristalline faiblement jaune, soluble dans l'acétone.

F: 154 °C à 157 °C.

Solution de fluorescamine.

Dissolvez 5 mg de fluorescamine R dans de l'acétone R et complétez à 100 ml avec le même solvant.

Perchlorate ferrique (réactif au).

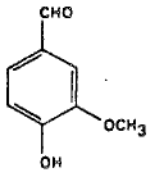
Dissolvez en chauffant 0,8 g de fer R dans 10 ml d'acide perchlorique R. Après refroidissement ajoutez 10 ml d'eau et complétez à 100 ml avec de l'alcool R.

Au moment de l'emploi, à 4 ml de cette solution, ajoutez 1,2 ml d'acide perchlorique R et, en refroidissant, complétez à 100 ml avec de l'alcool R.

***

VANILLINE

Vanillinum



$C_8H_8O_3$ PM 152,2

La vanilline contient au minimum 99,0 pour cent d'hydroxy-4 méthoxy-3 benzaldéhyde.

Caractères. — Aiguilles fines ou poudre microcristalline blanche, d'odeur agréable caractéristique, de saveur amère, facilement sublimable, soluble dans l'eau à 80°, dans l'alcool, le chloroforme, l'éther, la pyridine et les huiles, peu soluble dans l'eau. La vanilline se dissout dans les solutions aqueuses alcalines.

Identification. — A — Le point de fusion instantanée est compris entre 81° et 82°.

B — Préparez une solution renfermant 0,100 g de vanilline pour 100 ml dans le méthanol (R); diluez cette solution à 0,5 pour cent v/v dans de l'hydroxyde de sodium 0,1N. La solution diluée présente deux maximums d'absorption à 345 ± 2 nm et à 249 ± 2 nm et un minimum d'absorption à 270 ± 2 nm.

C — Effectuez la réaction comme il est indiqué dans la monographie ÉTHYLVANILLINE (identification C); la phase benzénique séparée est incolore ou faiblement teintée en jaune.

D — Effectuez une chromatographie sur couche mince comme il est indiqué dans la monographie ÉTHYLVANILLINE (identification D). La solution de vanilline à examiner migre à la même distance que la solution témoin de vanilline.

Essai. — *Cendres sulfuriques.* — Déterminé comme il est indiqué page II - 259, sur 2,0 g de vanilline, le taux des cendres sulfuriques ne devra pas être supérieur à 0,1 pour cent.

Octobre 1976.

VANILLINE

DOSAGE. — Introduisez dans une fiole conique, une prise d'essai p exactement pesée, voisine de 0,150 g de vanilline. Ajoutez 15,0 ml d'alcool (R); agitez pour dissoudre et titrez à l'aide d'hydroxyde de sodium 0,1N en présence de solution de thymolphtaléine (R). Soit n le nombre de millilitres employés. Effectuez un essai témoin dans les mêmes conditions et avec les mêmes réactifs. Soit n' le nombre de millilitres employés.

1 ml de solution d'hydroxyde de sodium 0,1N correspond à 0,015 22 g de vanilline.

Teneur pour cent en vanilline du produit essayé:

$$\frac{(n - n')\ 1{,}522}{p}$$

Conservation. — A l'abri de l'air et de la lumière.

CENTRE HOSPITALIER REGIONAL
ET UNIVERSITAIRE
DE GRENOBLE

B.P. 217 X
38043 GRENOBLE CEDEX
Tél. 42. 81. 21

PHARMACIE

La Tronche, le

QUESTIONNAIRE

/ SERVICE / : .....

/ MALADE /

. PATHOLOGIE : .....

. SEXE : F |___| M |___|

. AGE :
- < 20 ans |___|
- 20 ans - 40 ans |___|
- 41 ans - 60 ans |___|
- 61 ans - 80 ans |___|
- > 80 ans |___|

Le malade prend-il ses médicaments seul ? OUI |___| NON |___|

Est-il capable d'avaler des comprimés ? OUI |___| NON |___|

/ ADMINISTRATION /

. POSOLOGIE (nombre par 24 H) :
- ampoules de 15 mg |_____|
- ampoules de 5 mg |_____|

. OUVERTURE DES AMPOULES : FACILE |___| DIFFICILE |___|

. MODE D'ADMINISTRATION : PUR |___| DANS L'EAU |___|
DANS UNE AUTRE BOISSON |___|

/ ACCEPTABILITE /

PAS ASSEZ SUCRE |___| ASSEZ SUCRE |___| TROP SUCRE |___|

AROME MAUVAIS |___| AROME ACCEPTABLE |___| BON |___|

Le patient a-t-il déjà pris du soluté de Brompton ? OUI |___| NON |___|

Si OUI, quelle médication préfère-t-il ? AMPOULES |___|
POTION |___|

/ REMARQUES /

-

TABLE DES MATIERES

- TABLE DES MATIERES -

INTRODUCTION

I. LE "SOLUTE" DE BROMPTON P

1. Historique 2

2. Modalités d'utilisation 3
2.1. Indications et posologie 3
2.2. Médications associées 4
2.3. Voie d'administration 4

3. Action pharmacologique 5

4. Pharmacocinétique 8

5. Autres médications morphiniques orales.....15

II. FORMULATION

1. Avantages et inconvénients de la forme "ampoules buvables".....18
1.1. Avantages 18
1.2. Inconvénients 19

2. Mise au point de la solution buvable.....20
2.1. Choix de la posologie 20
2.1.1. Choix du dosage en morphine.....21
2.1.2. Choix du dosage en cocaïne.....21
2.2. Choix du véhicule et du conditionnement..22
2.3. Acceptabilité de la préparation.....24
2.3.1. Généralités.....24
2.3.2. Choix de l'édulcorant.....26
2.3.3. Choix de l'aromatisant.....29
2.3.4. Modification du véhicule.....29
2.4. Etude de stabilité 33
2.4.1. Stabilité de la morphine.....33
2.4.2. Conservation microbiologique de la solution.....35
2.5. Formules finales de fabrication 35

III. FABRICATION ET CONTROLES

1. Fabrication 36
1.1. Protocole opératoire 36
1.1.1. Préparation de la solution de morphine.....36
1.1.2. Répartition en ampoules.....37
1.2. Contrôles en cours de fabrication.....37
1.3. Bonnes pratiques de fabrication 38
1.4. Etiquetage.....40

2. Contrôles 42
2.1. Contrôle des matières premières 43
2.2. Contrôle du conditionnement 44
2.3. Contrôles du produit fini.....44
2.3.1.Echantillonnage.....44

2.3.2. Contrôle analytique.....44
2.3.3. Contrôle microbiologique.....50
2.3.4. Contrôle de stabilité.....51

IV. DELIVRANCE DES AMPOULES DE MORPHINE: ENQUETE AU C.H.R. DE GRENOBLE

1. Règles de délivrance.....52
2. Indications 52
3. Résultats 53

CONCLUSION

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE-PHARMACIE

AUTORISATION D'IMPRESSION

de la Thèse dont l'intitulé est : FORMULATION ET PRESENTATION EN AMPOULES D'UNE SOLUTION BUVABLE DE MORPHINE

candidat : Madame CHRISTEN Isabelle épouse LOOCK

VU

GRENOBLE, le 4. 11. 87

Le Président du Jury

VU

GRENOBLE, le 9. 11. 1987

Le Président de l'Université Scientifique, Technologique et Médicale de GRENOBLE

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE, TECHNOLOGIQUE et MEDICALE de GRENOBLE

Le Président

J.J. PAYAN