

Nadia Jebabli, Emna Gaies, Hanene El Jebari, Rim Charfi, Mouna Ben Sassi, Issam Salouage, Riadh Daghfous, Sameh Trabelsi.

Service de Pharmacologie Clinique - Centre National de Pharmacovigilance

Introduction

✿ La prégabaline (PGB) et la gabapentine (GBP) sont deux antiépileptiques de deuxième génération. Elles sont indiquées dans les épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire, les douleurs neuropathiques périphériques et les troubles anxieux généralisés. La PGB et la GBP possèdent une marge thérapeutique étroite.

Objectif

✿ Nous décrivons une nouvelle méthode de dosage de la PGB et la GBP dans le plasma en chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie de masse en tandem.

Matériel et méthodes

✿ Une simple préparation d'échantillon par une étape de précipitation à été réalisé, en présence d'un étalon interne le diazepam. La méthode est décrite en mode gradient avec de l'eau et du méthanol en présence de 0,1 % d'acide formique sur une colonne de type ACQUITYUPLC®BEH C18 1,7 µm 2,1x100. La détection est réalisée en spectrométrie de masse en tandem en mode d'ionisation électrospray positif avec des transitions de quantification m/z 160/55 pour le PGB et 172,2/95 pour le GBP.

✿ La température de désolvatation a été maintenue à 350°C. La tension est de 25 volts dans le cône et 3,5 kilo-volts dans le capillaire, les débits de gaz sont respectivement de 650 Litre/heure et 20 Litre/heure pour la désolvatation et pour le cône. (Tableau 1)

✿ Nous avons chargé du plasma neutre avec une concentration connus de pregabaline, de la gabapentine et de l'étalon interne. Après déprotéinisation avec l'acétonitrile on obtient le chromatogramme (figure 1).

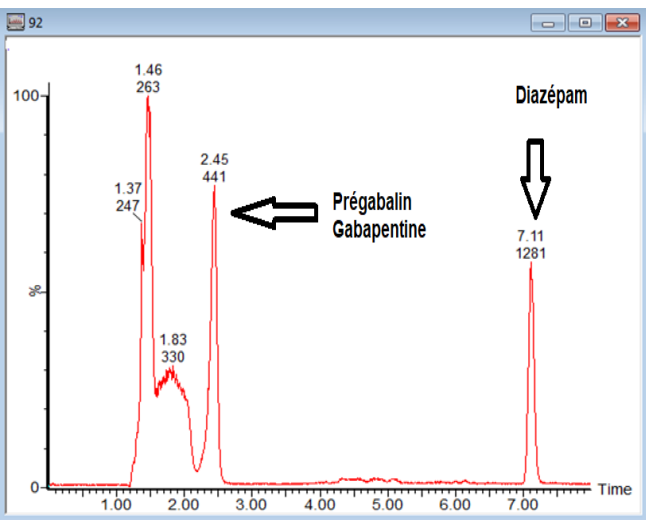


Figure 1 : Chromatogramme après extraction d'un plasma neutre chargé

Tableau 1 : paramètres du spectromètre de masse

Setting	
Source (ES+)	Setting
Capillaire (kV)	3,50
Cône (v)	25,00
Source température (°C)	150
Désolvation température (°C)	350
Cône Gas Flow (L/ Hr)	20
Désolvation Gas Flow (L/Hr)	650
Collision Gas Flow (ml/min)	ON

✿ La méthode de dosage est validée dans le plasma selon les normes de l'European Medicines Agency (EMA) avec une réponse linéaire entre 100 et 8000 ng/mL ($r^2 > 0,999$) pour la PGB et de 5 à 35 µg/mL ($r^2 > 0,999$) pour la GBP (Figure 2).

✿ Les limites de détections et de quantification été respectivement de 23,26 ng/mL et 77,53 ng/mL pour la PGB et de 1,31 µg/mL et 4,38 µg/mL pour la GBP.

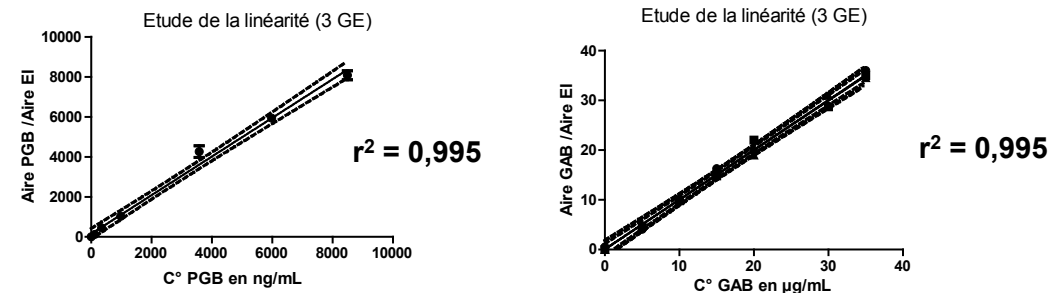


Figure 2: Courbes de régression moyenne de l'étude de la linéarité de la PGB et GB

Conclusion

Cette nouvelle méthode validée permet le dosage rapide en LCMSMS en tandem de la PGB et GBP dans le plasma pour le suivi thérapeutique des patients traité par ces médicaments