

L.Bourgue¹, C.Merienne¹, Y. Arslan¹, C.Marchand¹, D. Salmon¹, M. Lenfant¹, B.Ducarre¹, K. Vernoux¹, E. Diouf¹, Samira Filali¹, C.Pivot¹, F.Pirot¹
1.Service Pharmaceutique, Unité de Préparation et de Contrôle du Médicament, Pavillon X, Groupe Hospitalier Centre, Hôpital Edouard Herriot, 5, Place d'Arsonval, F-69437 Lyon cedex 03, France.



Contexte :

Le service d'Immuno-Allergologie Clinique a sollicité la Pharmacie à Usage Intérieur pour développer des préparations hospitalières de gélules d'amoxicilline à 5 et 50 mg, indiquées pour des essais de réintroduction allergologiques. Le développement de ces préparations hospitalières requiert une étape d'étude de stabilité.

Objectifs:

Principal :

- Développement et validation d'une méthode de dosage de l'amoxicilline

Spécifiques :

- Détermination de la teneur en amoxicilline dans les gélules (Ph. Eur. IXe éd., 2.9.6)
- Analyse de la stabilité de l'amoxicilline au cours du temps (ICH Q2B : méthodologie de la validation analytique)

Matériels et méthode:

- Composition qualitative des gélules: amoxicilline, cellulose microcristalline, gélatine
- Appareillage: chromatographie liquide haute performance (HPLC) en **phase inverse** couplée à un **détecteur Ultra-Violet à barrette de diode**
- Validation analytique selon les lignes directrices **ICH Q2B**
- Seuil d'acceptabilité λ : 15 %
- Paramètres analytiques déterminés:
 - ✓ Spécificité
 - ✓ Linéarité
 - ✓ Justesse
 - ✓ Fidélité (répétabilité, reproductibilité)
 - ✓ Limite de quantification
 - ✓ Limite de détection

•Dégradation forcée

Hydrolyse alcaline, hydrolyse acide, thermolyse, oxydation, photolyse

Tableau 1: système HPLC

Paramètres	Conditions
Phase stationnaire	C18 ; 2,6 μm ; 100 mm \times 4,6 mm
Phase mobile	Eau ultrapure / acétonitrile (90/10, v/v)
Débit de la phase mobile	1 mL/min
Temps d'analyse	5 min
Température d'injecteur	8°C
Température de colonne	25°C
Volume d'injection	10 μL
Longueur d'onde	273 nm
Temps de rétention	1,283 min \pm 5%

Résultats:

- Résolution chromatographique $> 1,5$
- Domaine de linéarité: **0,15 – 0,35 mg/mL** ($r^2 = 0,991$)
- Justesse, répétabilité et reproductibilité $< 15\%$
- Tests de dégradations forcées retenues:
NaOH 1M 1 min, HCl 1M 1 min, thermolyse (60°C, 30 minutes, H2O2 3% et photolyse (UV:265 nm)
5 produits de dégradation identifiés
 - $tr_1 = 1,119$ min
 - $tr_2 = 1,144$ min
 - $tr_3 = 1,158$ min
 - $tr_4 = 1,190$ min
 - $tr_5 = 1,531$ min

Discussion / Conclusion:

 La méthode de dosage des gélules d'amoxicilline 5 et 50 mg a été validée conformément aux recommandations ICH. Elle permettra la mise en place de deux études de stabilité dans le cadre du développement des préparations hospitalières de gélules d'amoxicilline à 5 et 50 mg.