

# VALIDATION D'UNE PRÉPARATION HOSPITALIÈRE DE SIROP DE BETAXOLOL UTILISÉE EN PEDIATRIE

Ioana PINZAR, Sandrine PAYAN, Tiffany KABAC, Christophe CURTI, Edouard LAMY, Patrice VANELLE  
Laboratoire de Contrôle de la Qualité, Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutiques, Hôpital de la Conception, Marseille

## Introduction

La Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) de la Timone délivre une préparation magistrale de sirop de bétaxolol (béta-bloquant) à 1 mg/mL, indiqué dans l'hypertension artérielle en pédiatrie. L'excipient utilisé, InOrpha®, contient des agents stabilisants et un agent masquant d'amertume permettant une meilleure observance.

**Afin de sécuriser la prise et diminuer le temps de fabrication, la PUI a demandé de passer d'une préparation magistrale à une préparation hospitalière de ce sirop.**

## Objectifs

L'objectif est de valider une **préparation hospitalière de sirop de bétaxolol à 1mg/mL**. Pour cela, il est nécessaire de :

- Mettre au point et valider une méthode de dosage du principe actif
- Valider une méthode de dénombrement microbiologique et de recherche des germes spécifiques
- Déterminer la viscosité, la teneur, le pH et l'osmolarité
- Déterminer la stabilité de la préparation dans différentes conditions de conservation (entre 2 - 8°C et à température ambiante) avant et après ouverture.

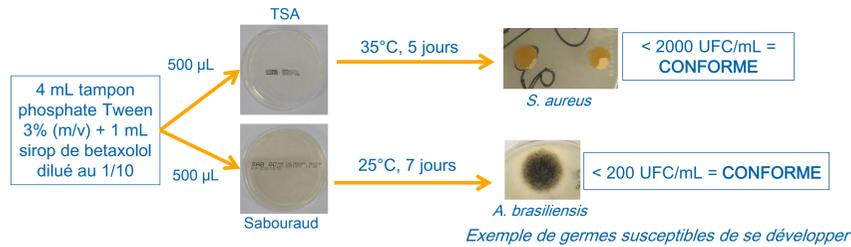
## Matériel et méthodes

### Dosage par analyse HPLC

- ✓ Chromatographie liquide haute performance couplée à un détecteur UV-Visible (HPLC-UV)
- ✓ HPLC Ultimate DIONEX 3000
- ✓ Colonne : Nucléosil 100-5 C18, 5µm, 150X4,6 mm
- ✓ Phase mobile : KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,226g/450mL d'eau UP + 550 mL méthanol ajusté à pH 3 avec acide orthophosphorique
- ✓ pH-mètre
- ✓ Débit : 1mL/min
- ✓ Longueur d'onde : 220 nm
- ✓ Temps d'analyse : 14 min
- ✓ Volume d'injection: 20 µL

### Dénombrement des germes

- ✓ Aérobies (DGAT) = gélose TSA (trypto-caséine soja) incubée 5 jours à 35°C
- ✓ Fungi (DMLT) = gélose Sabouraud incubée 7 jours à 25°C
- ✓ Tampon phosphate + Tween → inhibe l'effet antibactérien des *para*-hydroxybenzoates de méthyle et de propyle sodiques du sirop simple



### Etude de stabilité:

- ✓ Quantification et recherche des impuretés en triplicata, mesure du pH, mesure de la viscosité et analyse microbiologique

### Viscosité et osmolarité :

- ✓ Viscosimètre Brookfield avec réducteur d'échantillon (prise d'essai de 9 mL, 25°C)
- ✓ Osmomètre



## Résultats

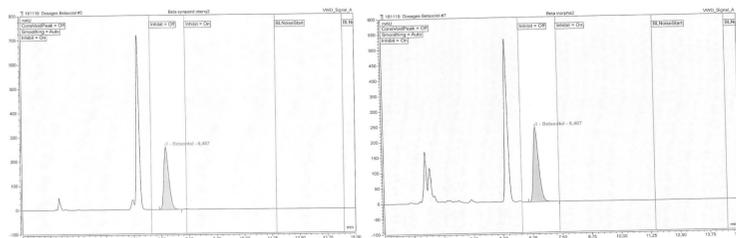
### A. Validation de méthode de dosage

|                                   | Répétabilité |       | Fidélité intermédiaire |      |
|-----------------------------------|--------------|-------|------------------------|------|
| Concentration (µg/mL)             | 75           | 100   | 75                     | 100  |
| Nombre d'échantillons             | 16           | 15    | 20                     | 20   |
| Ecart-type                        | 0,61         | 2,03  | 1,1                    | 2,85 |
| Coefficient de Variation (CV) (%) | 0,81         | 2,07  | 1,45                   | 2,84 |
| Biais (%)                         | 0,04         | -1,79 | 0,12                   | 0,36 |

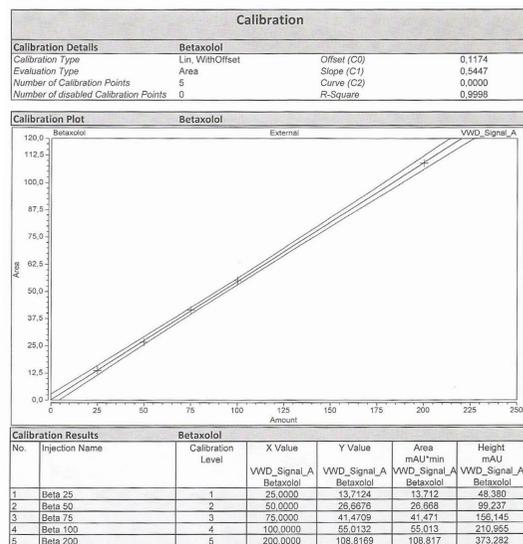
CV et biais < 5% → méthode validée

### Interférence des différents excipients

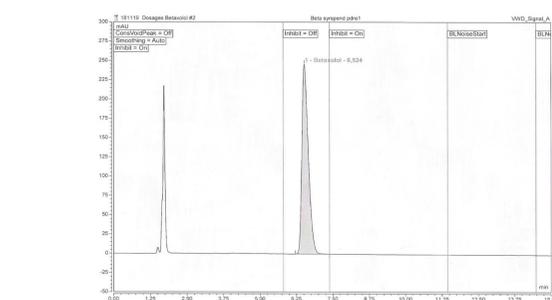
Etude de 3 échantillons de bétaxolol + excipients  
→ Poursuite de l'étude sur le bétaxolol + **Syrspend poudre®**, car pic le plus éloigné du bétaxolol



Chromatogramme du bétaxolol (Tr= 6,5 min) et Syrspend cherry® (Tr= 5,3 min)      Chromatogramme du bétaxolol (Tr= 6,5 min) et InOrpha® (Tr= 5,3 min)



Courbe de calibration du bétaxolol



Chromatogramme du bétaxolol (Tr= 6,5 min) et Syrspend poudre® (Tr= 1,7 min)

### B. Validation microbiologique

Les méthodes de dénombrement microbien et de recherche de microorganismes spécifiques (*E. Coli*) ont été validées sur une dilution au 1/10 du sirop et en présence de Tween.

### C. Viscosité, osmolarité, pH

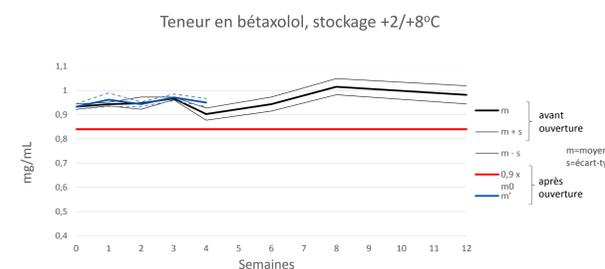
|                       | Bétaxolol + Syrspend poudre® | Bétaxolol + Syrspend cherry® | Betaxolol + Inorpha® |
|-----------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------|
| pH                    | 4,67                         | 4,36                         | 4,77                 |
| Osmolarité (Osm.kg-1) | 35                           | 60                           | 159                  |
| Viscosité (cP)        | 201                          | 1854                         | 159                  |

### D. Stabilité

Les études de stabilité ont montré que le bétaxolol se conserve :

- 90 jours entre 2 et 8°C avant ouverture
- 30 jours entre 2 et 8°C après ouverture
- Moins d'une journée à température ambiante

Durant toute l'étude, la teneur en bétaxolol n'est pas descendue en dessous de la limite de stabilité (10% de la teneur à T0), et aucune augmentation/apparition d'impureté n'a été mise en évidence.



Les paramètres microbiologiques et le pH sont restés conformes tout au long de l'étude. En stockage entre 2 et 8°C, la viscosité n'a également pas varié de + de 10% de la valeur initiale.

Cependant, en cas de rupture de la chaîne du froid, la viscosité augmente (+21 Cp) dès T = 24h.

## Conclusion

Chaque nouveau lot de sirop de bétaxolol est soumis en routine au contrôle de son pH, de sa teneur en principe actif ainsi que d'une analyse microbienne.

La conformité de tous ces paramètres permet la libération du lot pour dispensation.

La contrainte analytique a orienté le choix de l'excipient, le **Syrspend poudre®** présentant le pic le plus éloigné du bétaxolol et garantissant la spécificité de la méthode.

L'étude de stabilité a permis de définir une date de péremption définitive du sirop.

Celui-ci se conserve au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) pendant 90 jours avant l'ouverture du flacon et 30 jours après son ouverture.

Le laboratoire de contrôle de la qualité a un rôle primordial dans libération de préparations hospitalières en garantissant leur conformité.