

EVALUATION DES RISQUES POTENTIELS D'INSTABILITE EN AMONT DU DEVELOPPEMENT D'UNE NOUVELLE PREPARATION HOSPITALIERE DE BENZOATE DE SODIUM

Sacha ROUAH¹, Gaetan BOCCADIFUOCO¹, Frederic ROSA¹, Remi LANERY¹, Balthazar TOUSSAINT¹, Amélie WOJCIKI², Vincent BOUDY², Sophie DUFAY¹

1 : Unité Recherche et Développement Analytique, Agence Générale des Equipements et Produits de Santé, 7 rue du fer à moulin, 75005 PARIS

2 : Unité Recherche et Développement Galénique, Agence Générale des Equipements et Produits de Santé, 7 rue du fer à moulin, 75005 PARIS

Introduction

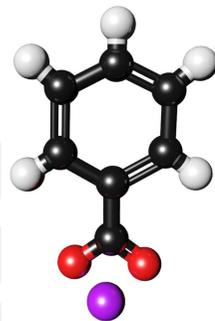
➤ **Objectif : Démontrer le caractère SIAM (Stability Indicating Assay Method) de la méthode analytique pour une nouvelle préparation hospitalière de benzoate de sodium (BNa)**

- Connaissances antérieures du laboratoire
- Recherches bibliographiques

Proposition d'essais de stress adaptés

Réalisation d'une étude de dégradation forcée

Justification de la méthode analytique pour les études de stabilités ultérieures



Matériels et Méthodes

1 Réalisation des tests de stress

- ✓ Thermiques: 50 et 80°C
- ✓ Hydrolytiques: HCl et NaOH 0,1 N
- ✓ Photosensibilisation: UV/Visible
- ✓ Oxydatifs: H₂O₂ 3%, MMPP 5% et CuSO₄ (0,3 mM) + FeSO₄ (0,2 mM)

2 Prélèvements réguliers

- ✓ Dans chaque conditions: J0, J1, J3, J7, J10, J14 et J21

3 Mesures des teneurs et des impuretés potentielles

- ✓ Suivies par méthode HPLC avec gradient de phase mobile
- ✓ Détection par spectrophotométrie dans l'UV à 274 nm

Résultats et discussions

1 ❖ Choix des stress et des stades de prélèvements

- Connaissances antérieures de la stabilité du principe actif
 - Très bonne stabilité long terme en milieu liquide du BNa
- Recherches bibliographiques sur les conditions de stress

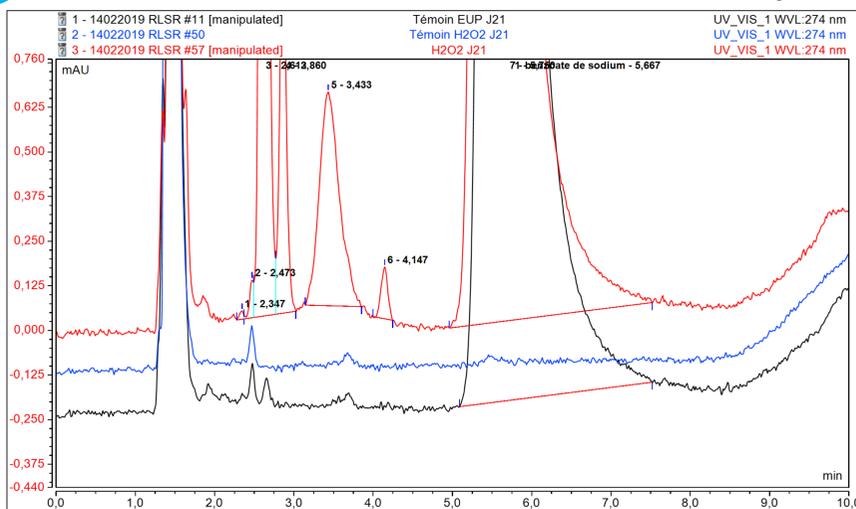
Orientation vers des conditions de stress forts

Obtention d'impuretés prédictives et connaissances des voies potentielles de dégradation

2 ❖ Résultats macroscopiques

| Observations macroscopique | | | | | | | | |
|-------------------------------|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---|
| Conditions | J0 | J1 | J3 | J7 | J10 | J14 | J21 | Autres essais |
| Témoin TA | Pas d'évolution des témoins entre J0 et J21 | | | | | | | |
| 50/80°C et Lux | Aucune observation macroscopique lors des stress thermique et de photosensibilisation | | | | | | | |
| H ₂ O ₂ | Aucune observation macroscopique lors du stress avec H ₂ O ₂ | | | | | | | |
| MMPP | / | / | / | / | Présence de cristaux | Présence de cristaux | Présence de cristaux | |
| HCL NaOH | Aucune observation macroscopique aux stress hydrolytiques | | | | | | | |
| Cu (0,3 mM) + Fe (0,2 mM) | Précipité jaune trouble | Précipité jaune trouble | Précipité jaune trouble | Précipité jaune trouble | Précipité jaune trouble | Précipité jaune trouble | Précipité jaune trouble | Solution Cu seule : précipité blanc Solution Fe seule : coloration jaune limpide |
| Blanc Ox/Red | Aucune observation macroscopique lors des stress CuSO ₄ + FeSO ₄ , NaOH, H ₂ O ₂ et MMPP. | | | | | | | |

3 ❖ Analyse des chromatogrammes



Chromatogramme à 274 nm (en rouge) de solution de BNa+ H₂O₂, à J21, comparé au témoin EUP et au témoin H₂O₂ seul, à J21.

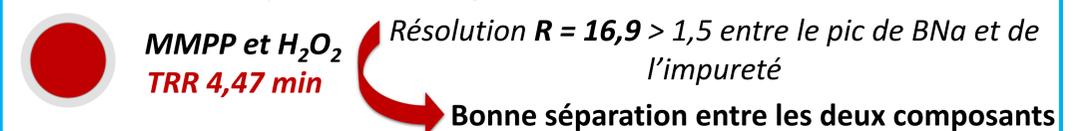
✓ aucune impureté retrouvée pour les tests :



✓ Présence d'une impureté croissante dans le temps pour les tests :



✓ Présence d'un produit de dégradation instable :



Conclusion

• Les essais de dégradations forcées ainsi réalisés:

- Sont appropriés au vu des connaissances fondamentales de la molécule
- Démonstrent la très bonne stabilité du benzoate de sodium aux stress thermiques, hydrolytiques et à la photosensibilisation
- Valident le caractère indicatif de la stabilité de cette méthode de suivi des teneurs et des impuretés potentielles de dégradation
- Permettent l'identification de l'impureté d'oxydation majoritaire

Cette méthode SIAM sera alors appliquée pour le développement de la nouvelle forme pharmaceutique