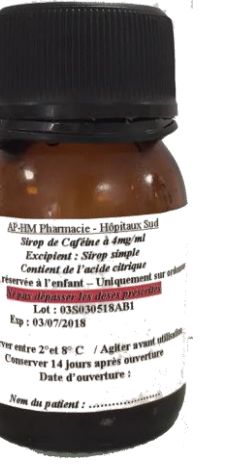


INTRODUCTION

En néonatalogie, une préparation magistrale de sirop de citrate de caféine dosée à 4 mg/mL est indiquée dans le traitement des **apnées idiopathiques** du prématuré. Le Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutiques (SCQIP) a été sollicité pour la mise au point d'une méthode de dosage de la caféine afin de réaliser des préparations hospitalières et de conduire une étude de stabilité pour déterminer précisément une date de péremption. Le contrôle de la teneur en caféine s'avère **INDISPENSABLE** car en cas de surdosage des effets indésirables potentiellement graves (arrêt cardio-respiratoire, convulsions) existent.



MATÉRIEL ET MÉTHODES

- L'étude de stabilité a été conduite sous 2 conditions de conservation différentes : température ambiante pendant 24 heures et entre +2 et +8°C pendant 4 mois.
- Paramètres mesurés : teneur en principe actif, apparition de produits de dégradation, pH, viscosité et dénombrement microbien.**

a) Dosage du citrate de caféine :

- Chromatographie liquide haute performance couplée à un détecteur UV-visible (HPLC-UV)
- Colonne : Licospher RP18 5 µm 250 mm x 4 mm
- Phase mobile : acétate d'ammonium (3,85 g/L) dans H₂O/ACN (80/20)
- Longueur d'onde : 277 nm
- Débit : 1 mL/min
- Temps d'analyse : 20 min
- Volume d'injection : 10 µL

b) Dénombrement des germes^a (figure 1) :

- 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 80 → inhibe l'effet antibactérien des benzoates sodiques du sirop simple.

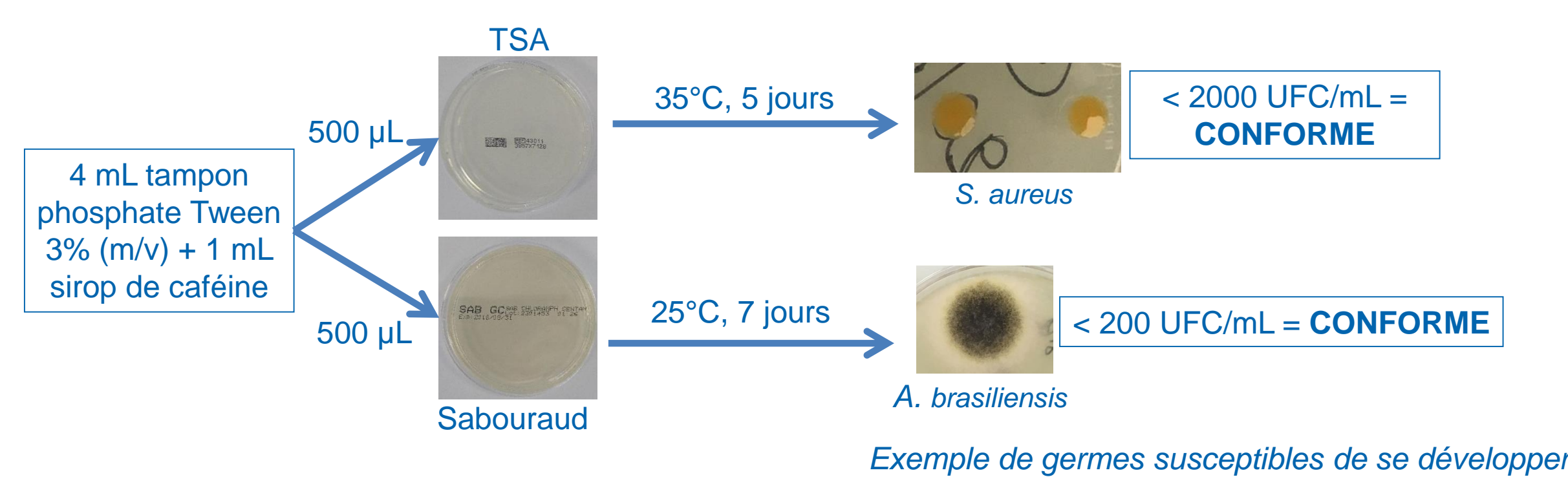


Figure 1 : Protocole de mise en culture

c) Viscosité : viscosimètre Brookfield (figure 2) avec réducteur d'échantillon thermostaté (prise d'essai de 9 mL, 25°C)



Figure 2 : Viscosimètre de Brookfield

RÉSULTATS ET DISCUSSION

a) Valeurs limites de conformité (VN) = ± 10% de la valeur à t₀ :

- 3,70 < teneur en citrate de caféine < 4,52 mg/mL
- 3,41 < pH < 4,28
- 21 < viscosité < 39 cP (= ± 10% t₀ + erreur de la machine de 6 cP)
- DGAT < 200 UFC/mL
- DMLT < 20 UFC/mL

b) Résultats à température ambiante (tableau 1) :

- Teneur en citrate de caféine, pH et viscosité dans les VN
- DGAT et DMLT < 10 UFC/mL

Tableau 1 : Etude de la stabilité à température ambiante

	t ₀	t _{24h}
Teneur (mg/mL)	4,11	4,06
pH	3,79	3,78
DGAT (UFC/mL)	< 10	< 10
DMLT (UFC/mL)	< 10	< 10
Viscosité (cP)	30	30,3



Stable 24 h à température ambiante

c) Résultats entre +2 et +8°C (figure 3) :

- Teneur en citrate de caféine, pH et viscosité dans les VN
- Absence de produits de dégradation
- DGAT et DMLT < 10 UFC/mL

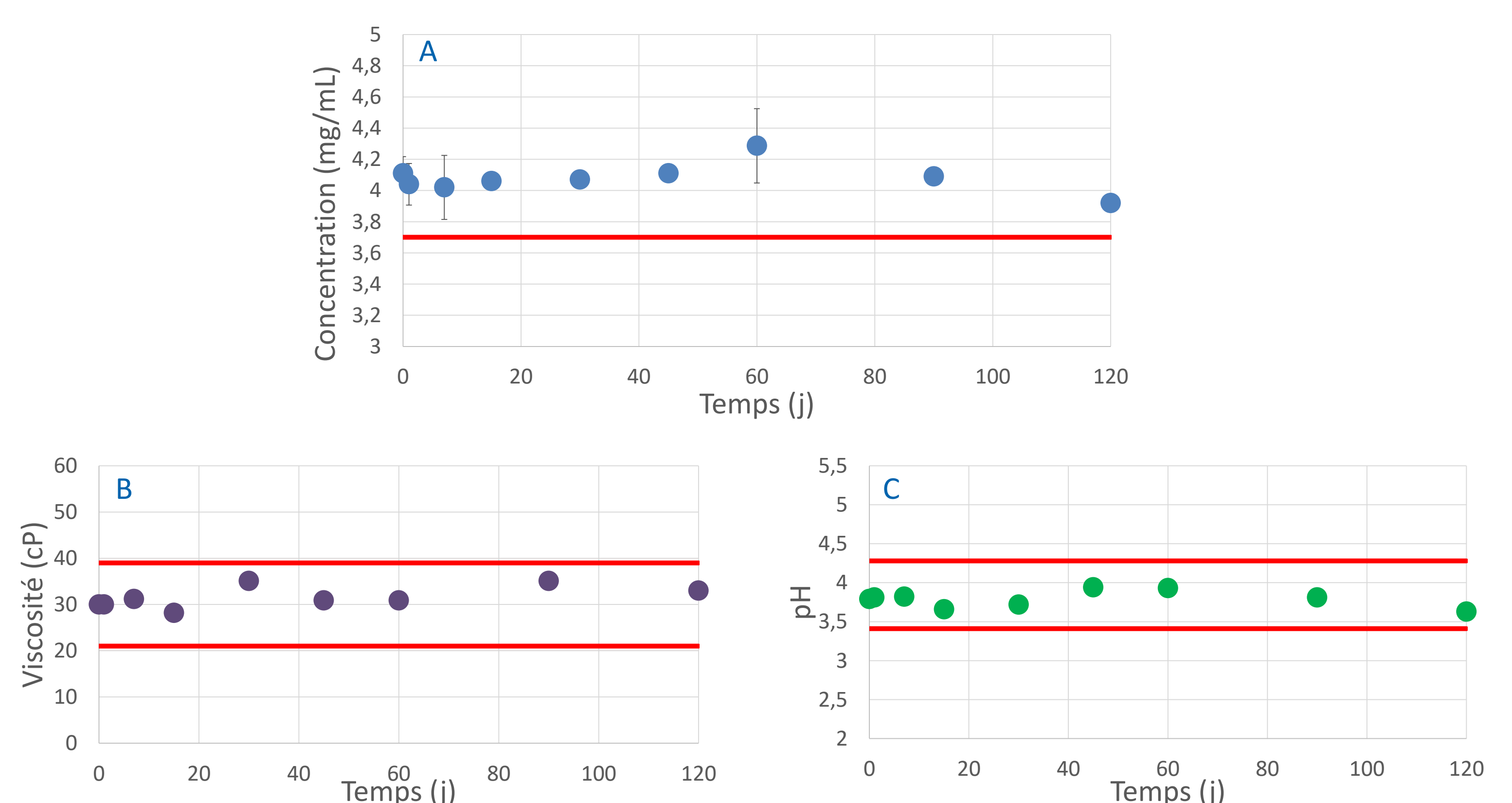


Figure 3 : Etude de la stabilité entre +2 et +8°C, pendant 120 jours, de :

- A : la teneur en citrate de caféine (moyenne de 3 échantillons)
- B : la viscosité
- C : le pH

Les barres rouges représentent les valeurs limites de conformité.



Stable 4 mois conservé au frais entre +2 et +8°C

CONCLUSION

Des préparations hospitalières de sirop de caféine peuvent donc être préparées à l'avance à condition de les stocker pendant **maximum 120 jours entre +2 et +8°C** ou pendant **24 h à température ambiante**.

Chaque nouveau lot de sirop de caféine est soumis en routine au contrôle de son pH, de sa viscosité, de sa teneur en principe actif ainsi qu'à une analyse microbienne. La conformité de tous ces paramètres permet la libération du lot pour dispensation.