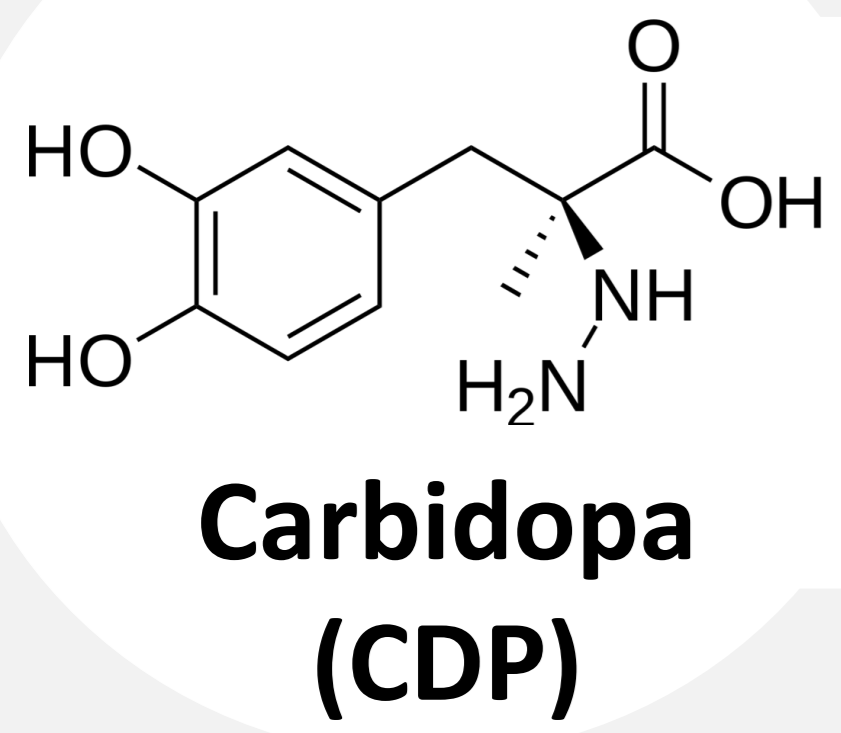


# LES MÉTHODES CHROMATOGRAPHIQUES DE LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE SONT-ELLES APPLICABLES À DES ÉTUDES DE STABILITÉ ?

## EXEMPLE DE LA CARBIDOPA

### Introduction



Améliore la biodisponibilité de la [<sup>18</sup>F]-DOPA

Disponible uniquement en association fixe

[<sup>18</sup>F]-DOPA : détection des pertes fonctionnelles des terminaisons des neurones dopaminergiques (TEP)

Préparation hospitalière = Gélules de carbidopa 100 mg

Etude de stabilité Méthodes indicatrice de stabilité

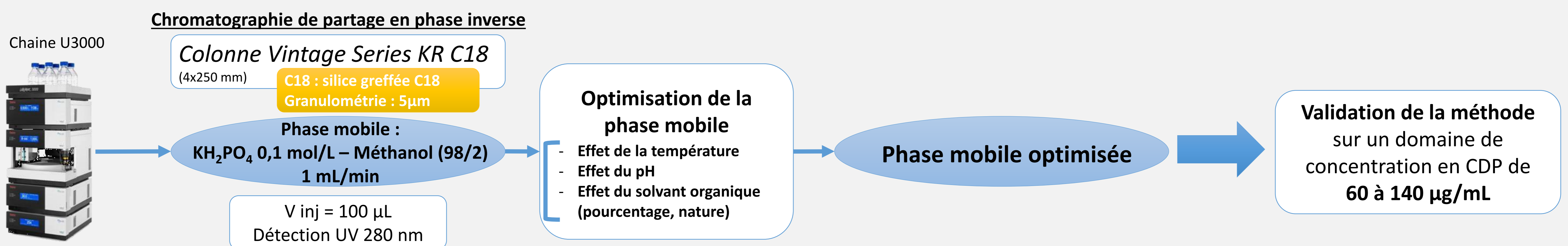
Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) 9<sup>e</sup> ed  
 • Monographie 0755 (carbidopa)  
 • Recherche des substances apparentées → CLHP de phase inverse

Méthode applicable à l'étude de stabilité de la préparation hospitalière ?

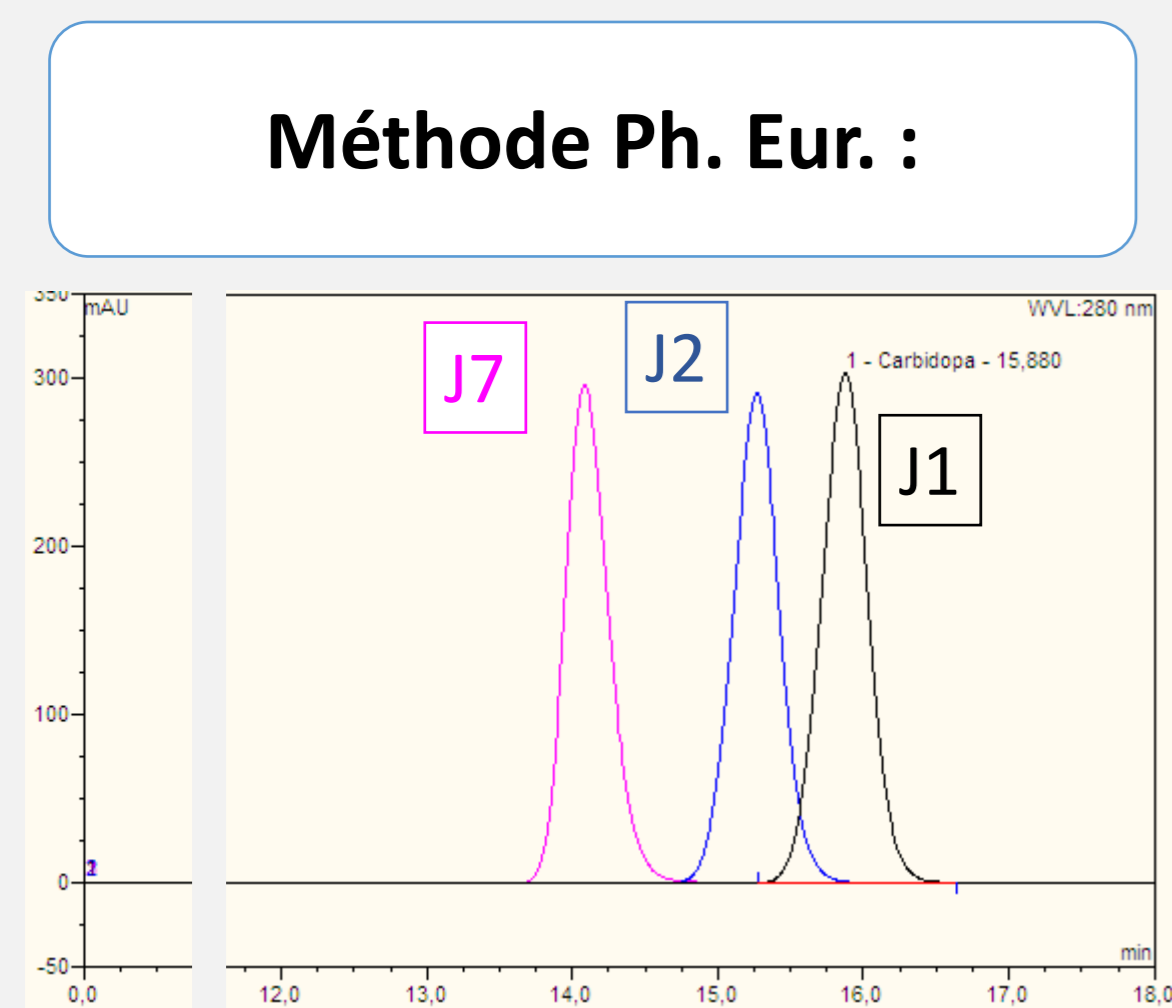
### Objectif

Evaluer les critères de performance requis de la méthode CLHP décrite dans la monographie 0755 pour permettre le suivi de la teneur de la substance active et de ses produits de dégradation au cours du temps

### Matériels & Méthodes



### Résultats & Discussion



Méthode Ph. Eur. : Temps de rétention ( $t_R$ ) diminue au fur et à mesure des analyses

$t_R$  fluctuant = phénomène inattendu

Car l'équilibre entre les phases stationnaire et mobile est d'autant plus favorable que la durée de contact entre les deux systèmes est grande

#### Optimisation de la phase mobile

##### 1 Effet du pH

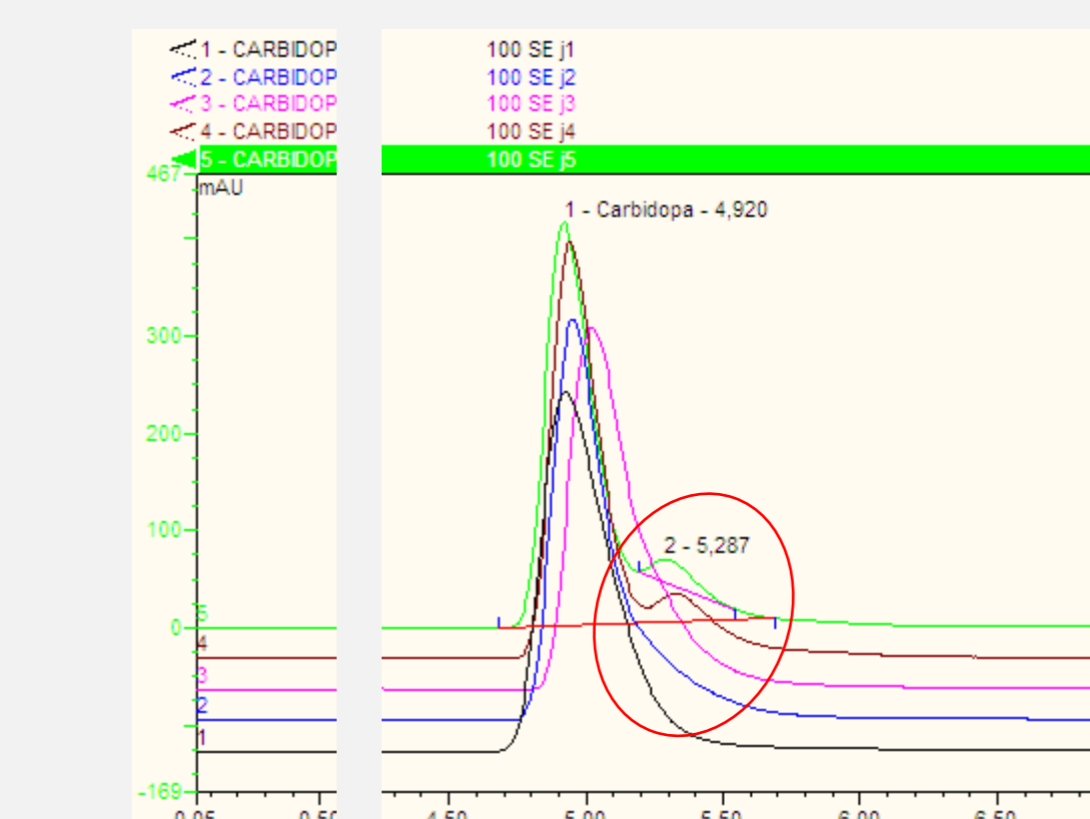
- Fixation du pH par un tampon
- Vérification du pH avant chaque analyse
- $t_R$  reste fluctuant

##### 2 Effet de la température

- Utilisation d'un four
- Température fixée à 25°C
- $t_R$  reste fluctuant

##### 3 Impact du solvant organique

- Modification de la proportion de méthanol (5 et 10% v/v) :  $t_R$  reste fluctuant
- Modification de la nature du solvant organique : utilisation d'acétonitrile 5% v/v



Remarque : Un même échantillon passé 5 jours de suite → apparition d'un produit de dégradation à J4 et J5 → Préparation extemporanée des échantillons nécessaires

Fixation du  $t_R = 4,87 \pm 0,02$  min

Méthanol : → plus faible affinité que ACN vis-à-vis des chaînes alkyl car moins enclin à permettre leur solvation → fraction organique faible (2%)

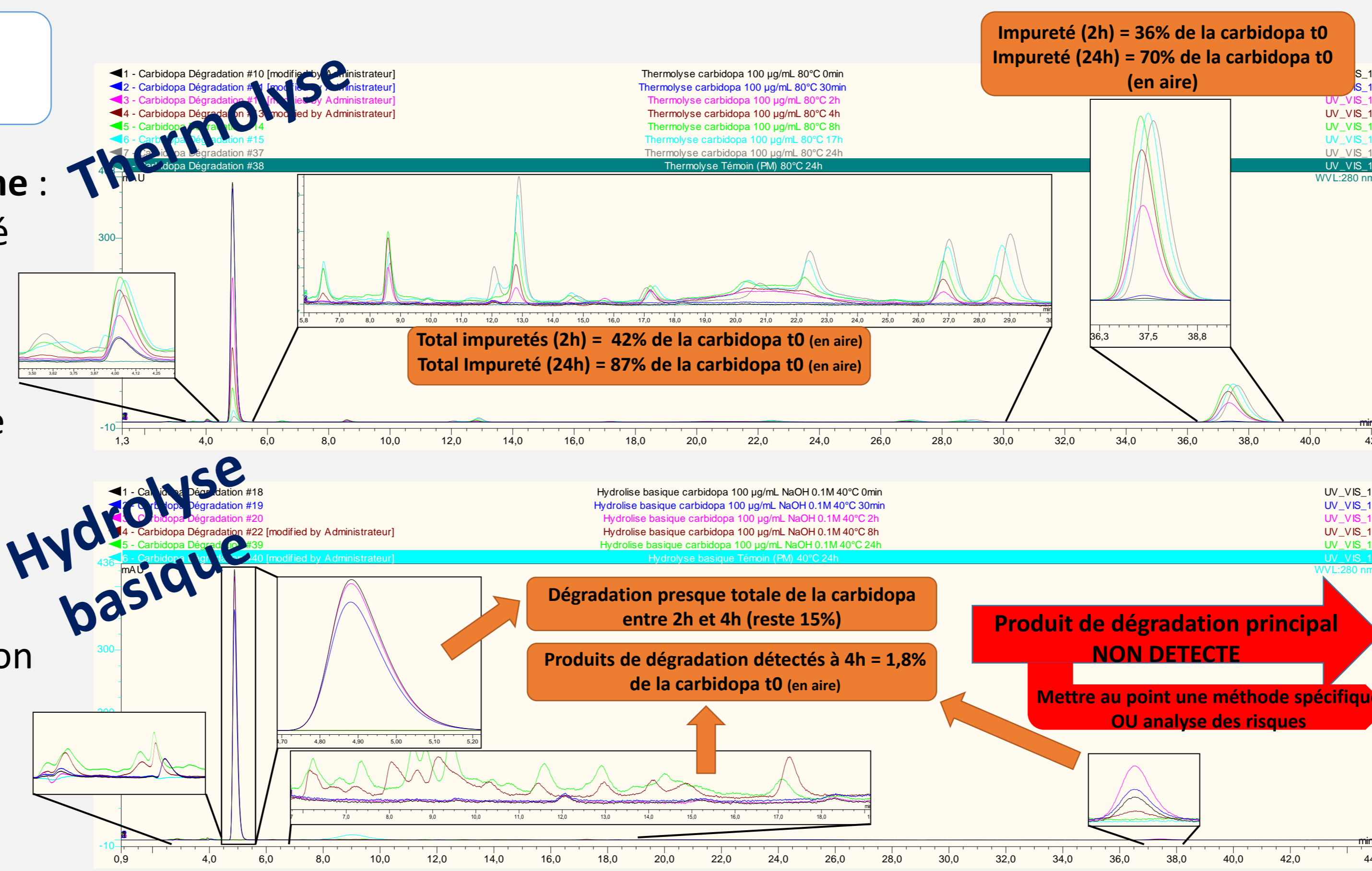
Choix de l'acétonitrile comme solvant organique de la phase mobile

Phase mobile optimisée  
 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,1 mol/L – ACN (95/5)  
 1 mL/min

#### Stability-indicating ?

Études de dégradation forcée

- Oxydation par le peroxyde d'hydrogène : 1 produit de dégradation détecté
- Thermolyse (80°C) : dégradation de la carbidopa → mise en évidence des produits de dégradation
- Hydrolyse basique : dégradation de la carbidopa → Produit de dégradation principal non mis en évidence
- Hydrolyse acide : pas de dégradation détectée



#### Validation de la méthode

Pas d'effet matrice

Linéarité de 60 à 140 µg/mL :  $r^2 = 0,985$

Exactitude : taux de recouvrement = 103,4±8,5%

Fidélité : CV répétabilité = 5,8%  
 CV fidélité intermédiaire = 5,8%

SATISFAISANT POUR L'ETUDE A MENER

### Conclusion

Même si la méthode Ph. Eur. pour la CDP a fait l'objet de test d'aptitude inter-laboratoire, une adaptation et une optimisation ont été nécessaires car elle a été jugée instable et donc peu adaptée pour des études de stabilité de la CDP dans nos gélules.