

E. Chen¹, A-L. Raso¹, J. Bordenave¹, G. Benoit¹

¹Pharmacie, Hôpital Armand Trousseau, AP-HP, Sorbonne Université, Paris, France

Introduction

L'atropine est utilisée dans le traitement des hypersialorrhées dans la myasthénie. L'absence de forme adaptée à la pédiatrie nous a conduit à développer une solution buvable d'atropine.

Objectifs:

Mettre au point et valider une méthode par chromatographie liquide haute performance à détection UV (HPLC-UV) indicatrice de stabilité de l'atropine.

Matériels & méthode

Caractéristiques de la méthode

Phase stationnaire	Colonne Luna Omega (C18) en polarité de phase inversée (250 x 4,6 mm, 5 µm) Thermostatée à 25°C
Phase mobile	Acétonitrile / Tampon NaH ₂ PO ₄ (pH 2,5) 23/ 77 (v/v)
Longueur d'onde	215 nm + scan (190-400 nm)
Débit	1 ml/min
Volume d'injection	10 µl
Détecteur	Barrettes de diodes

Validation analytique (ICH)

- 5 points de gamme : 30, 40, 50, 60, 70 mg/ml
- 1 contrôle à 50 mg/ml
- Dosage de la gamme avec et sans excipient (acide citrique et sorbate de potassium) et du contrôle préparés 6 fois, 3 jours consécutifs

➔ **Linéarité, spécificité, fidélité et exactitude**

Etude de dégradations forcées

- Mesure de l'influence du pH (pH 1, 2, 12 et 14), de l'oxydation (H₂O₂ à 3% et 15%), de la température (+80°C et +4°C) et de la lumière (naturelle et UV) à 5 temps (1ère heure, et jours 3, 5, 8 et 17).

Résultats

Linéarité et fonction réponse

- Domaine de linéarité : 30-70 mg/L
- Droite de régression : $Y = 0,1494x - 0,3653$
- $R^2 = 0,989$
- Acceptation si $R^2 \geq 0,98$

Exactitude

- Taux de recouvrement: entre 98,89% et 101,08%
- L'intervalle de confiance contient 100%

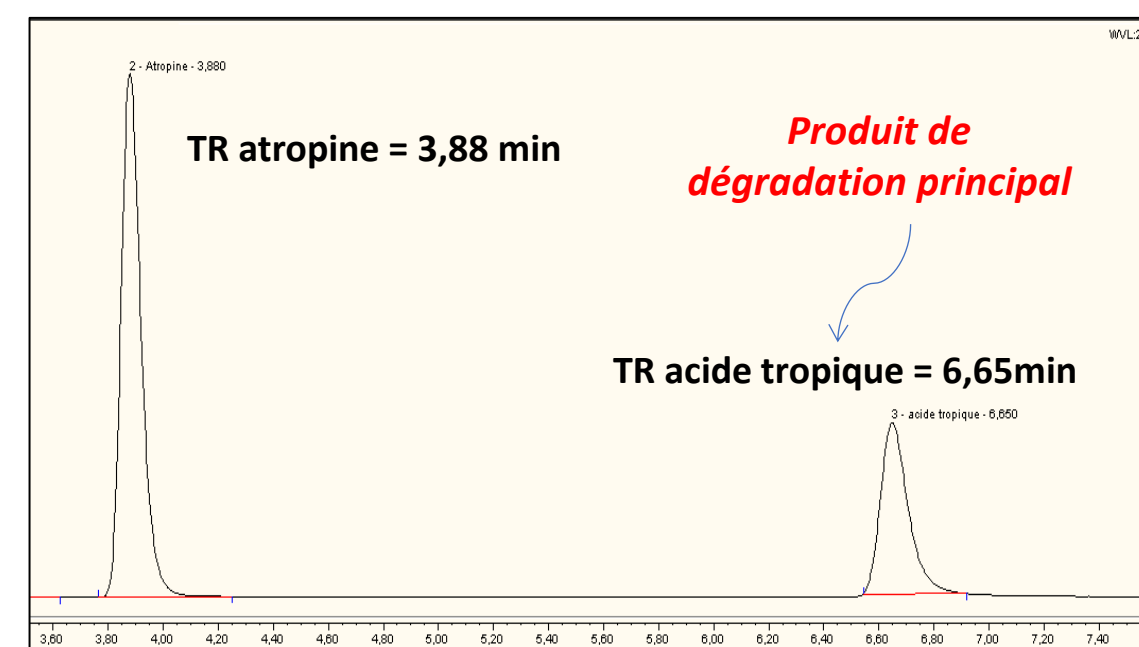
Fidélité

- Répétabilité avec un coefficient de variation (CV) = 1,94%
- Fidélité intermédiaire : CV = 2,35%
- CV ≤ 5%

Spécificité

- Test de la pente et de l'ordonnée à l'origine < $T\alpha 5\%$ → Absence d'interférence des excipients (acide citrique et sorbate de potassium)

La méthode validée est linéaire, exacte, fidèle et spécifique



L'atropine est dégradée dès la 1ère heure en conditions acide et alcaline et en présence d'un oxydant.

Etude de dégradation forcée

		Paramètres	Dégradation	
Température	+4°C	Non	> J17	
	+80°C	Oui	1ere heure	
Oxydation	H ₂ O ₂ (3%)	Oui	1ere heure	
	H ₂ O ₂ (15%)	Oui	1ere heure	
pH	Acide	Oui	1ere heure	
	Alcalin	Oui	1ere heure	
Lumière	UV	Non	> J17	
	Visible	Non	> J17	

Conclusion

La méthode de dosage de l'atropine par HPLC-UV a été validée. Elle est adaptée à la réalisation de l'étude de stabilité d'une solution buvable d'atropine.