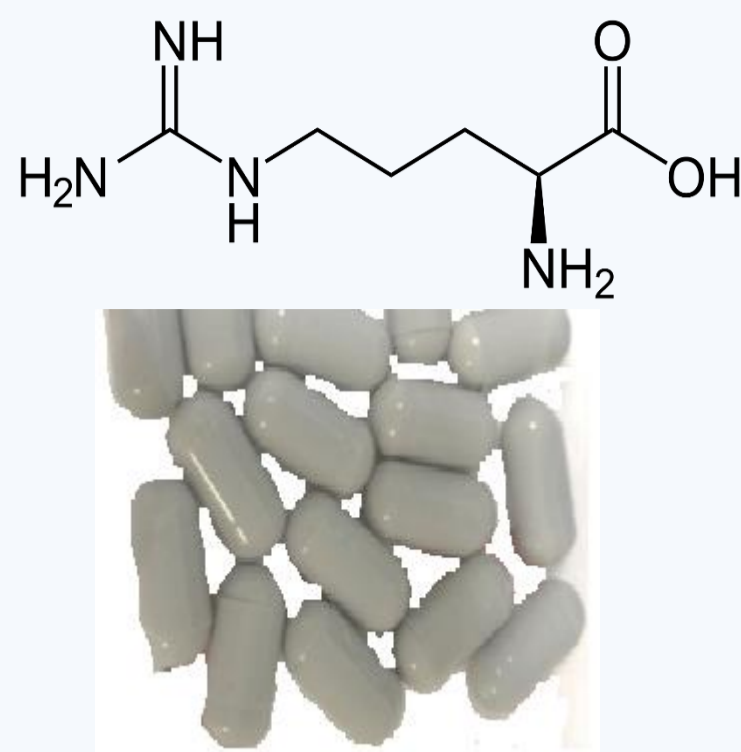


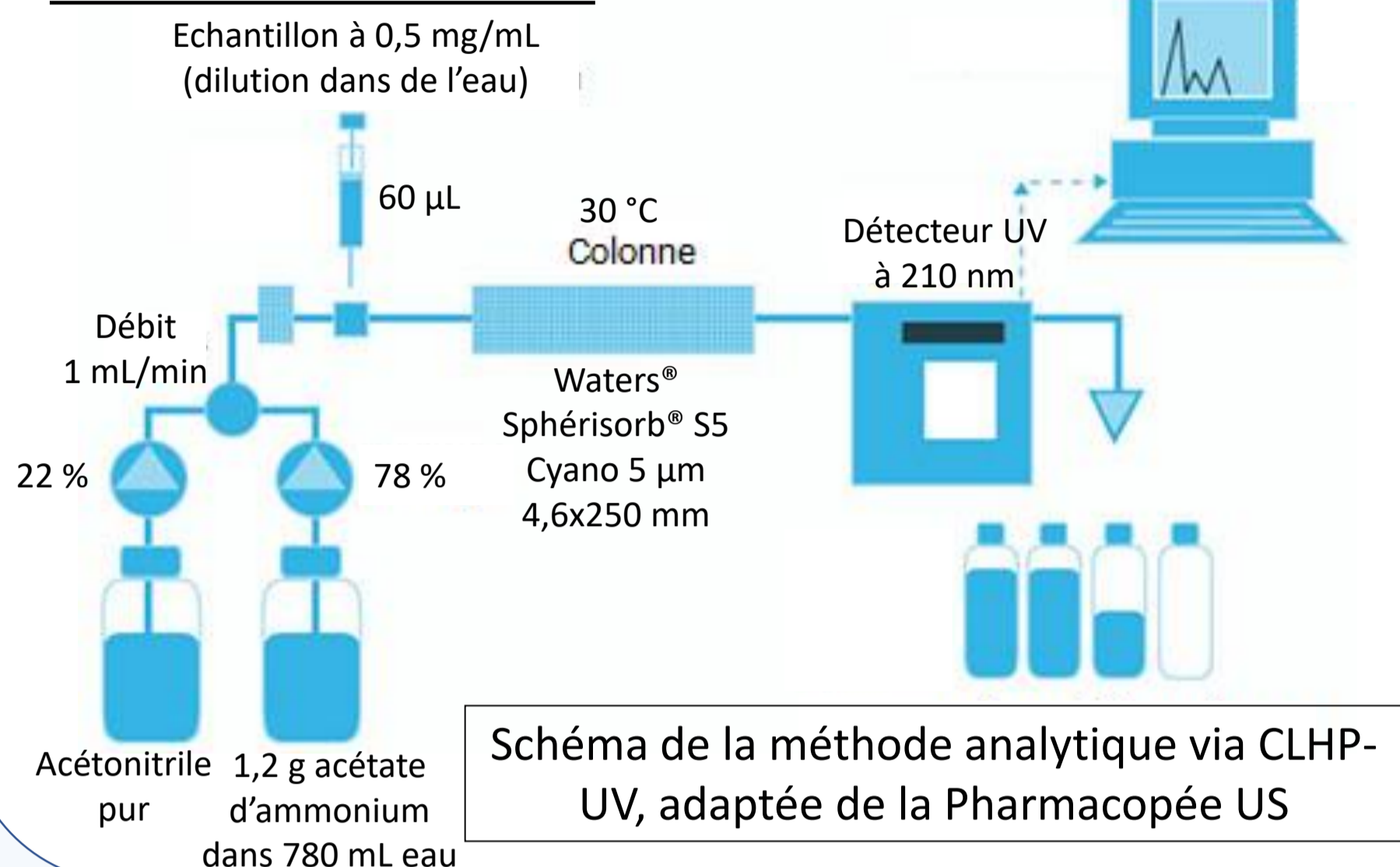
Introduction : L'arginine est un acide α -aminé non essentiel utilisé à l'hôpital dans le traitement des hyperammoniémies congénitales liées au cycle de l'urée. Elle est commercialisée sous forme d'ampoule buvable de 1 g de chlorhydrate d'arginine. Cependant, cette forme galénique n'est pas adaptée pour un usage en pédiatrie. Pour répondre à ce besoin, le préparatoire central de l'AP-HM voudrait réaliser une préparation hospitalière de gélules d'arginine 500 mg.



Objectif : Valider la préparation hospitalière grâce à des essais de stabilité dans le but, à terme, de réaliser le contrôle qualité pour la libération des lots de gélules d'arginine 500 mg. Pour ce faire, nous avons :

- Mis au point et validé une méthode de dosage de l'arginine par Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à un détecteur à Ultra-Violet (CLHP-UV),
- Fait des essais de dégradation forcée afin de détecter des produits de dégradation

Matériels & méthode :



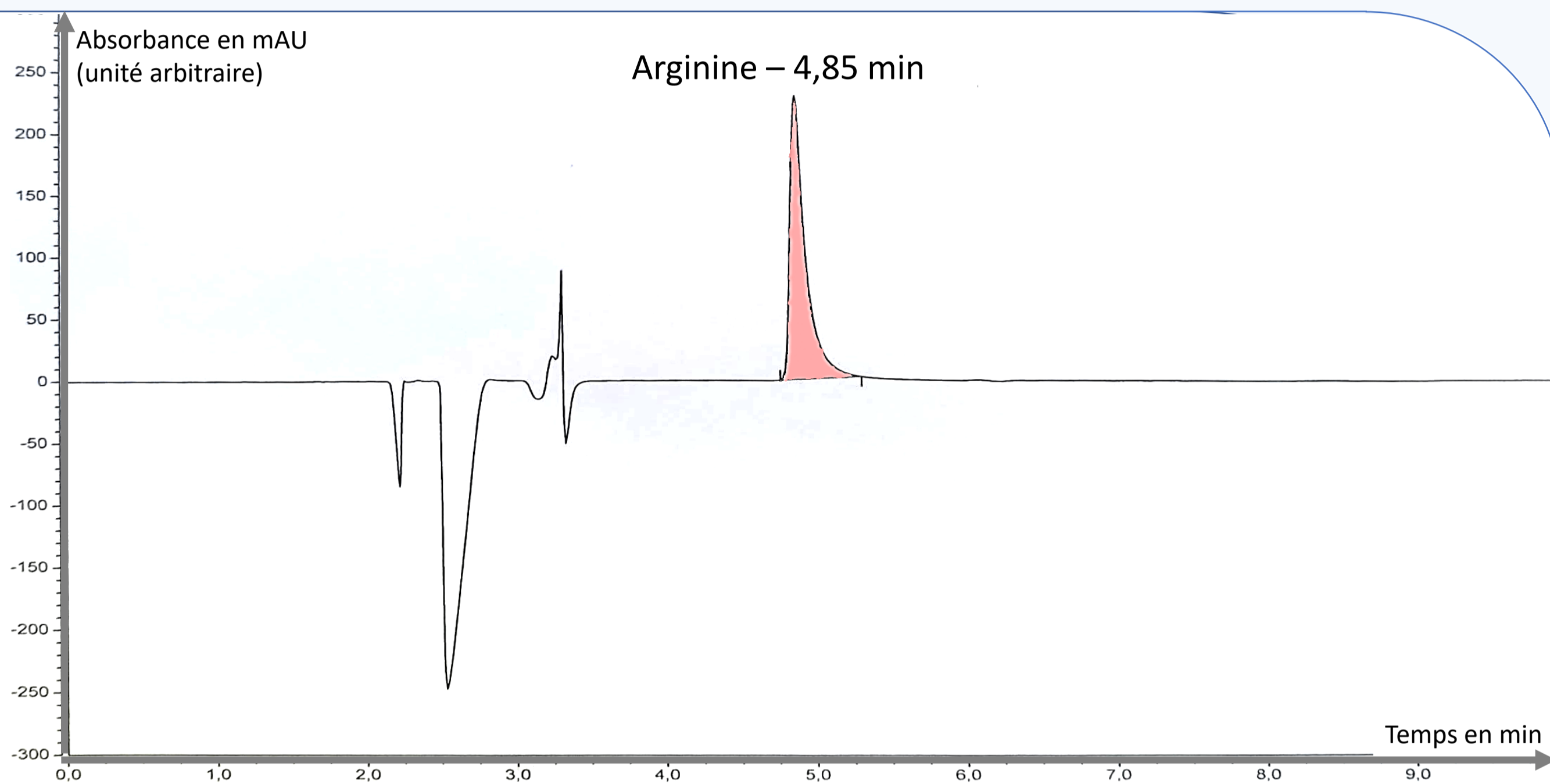
Un étalon d'arginine de référence Pharmacopée dilué dans de l'eau ultrapure est utilisé comme standard pour la validation de la méthode. Celle-ci consiste en :

- Des essais de linéarité avec 7 gammes de 8 points allant de 0,30 à 1,00 mg/mL,
- Des essais de répétabilité avec 18 mesures à 0,40, 0,50 et 0,60 mg/mL,
- Des essais de fidélité intermédiaire avec 21 mesures à 0,40, 0,50 et 0,60 mg/mL réparties sur 7 jours, sur 2 appareils différents par 3 manipulateurs différents.

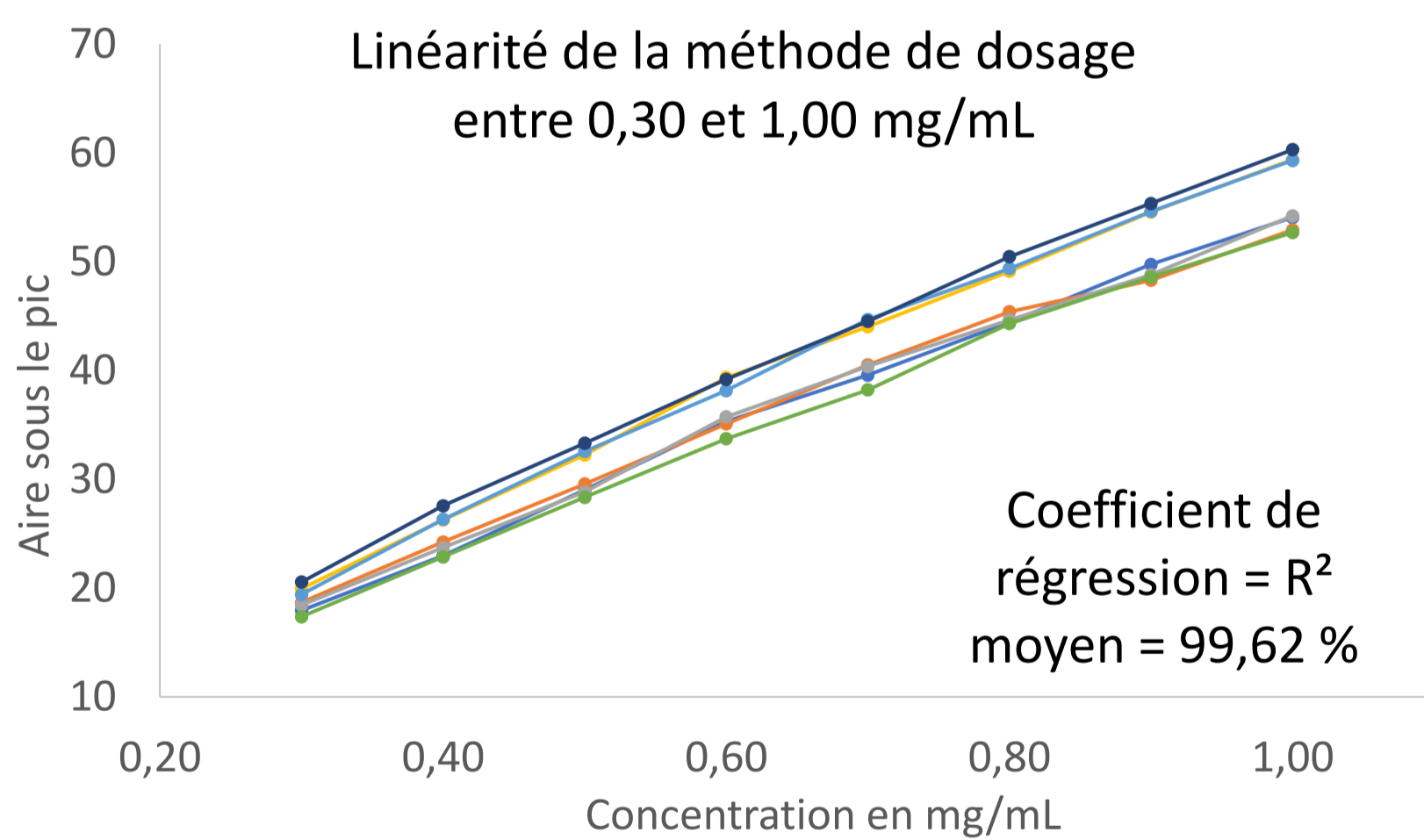
La matière première d'arginine est également soumise à des essais de dégradation forcée (H_2O_2 à 30 %, lumière, chauffage à 80 °C, HCl 0,5 M et NaOH 1,5 M) afin de détecter les produits de dégradation de l'arginine.

Résultats & discussion :

La méthode de dosage par CLHP-UV mise au point permet d'obtenir un pic correspondant à l'arginine avec un temps de rétention de **4,85 min.**

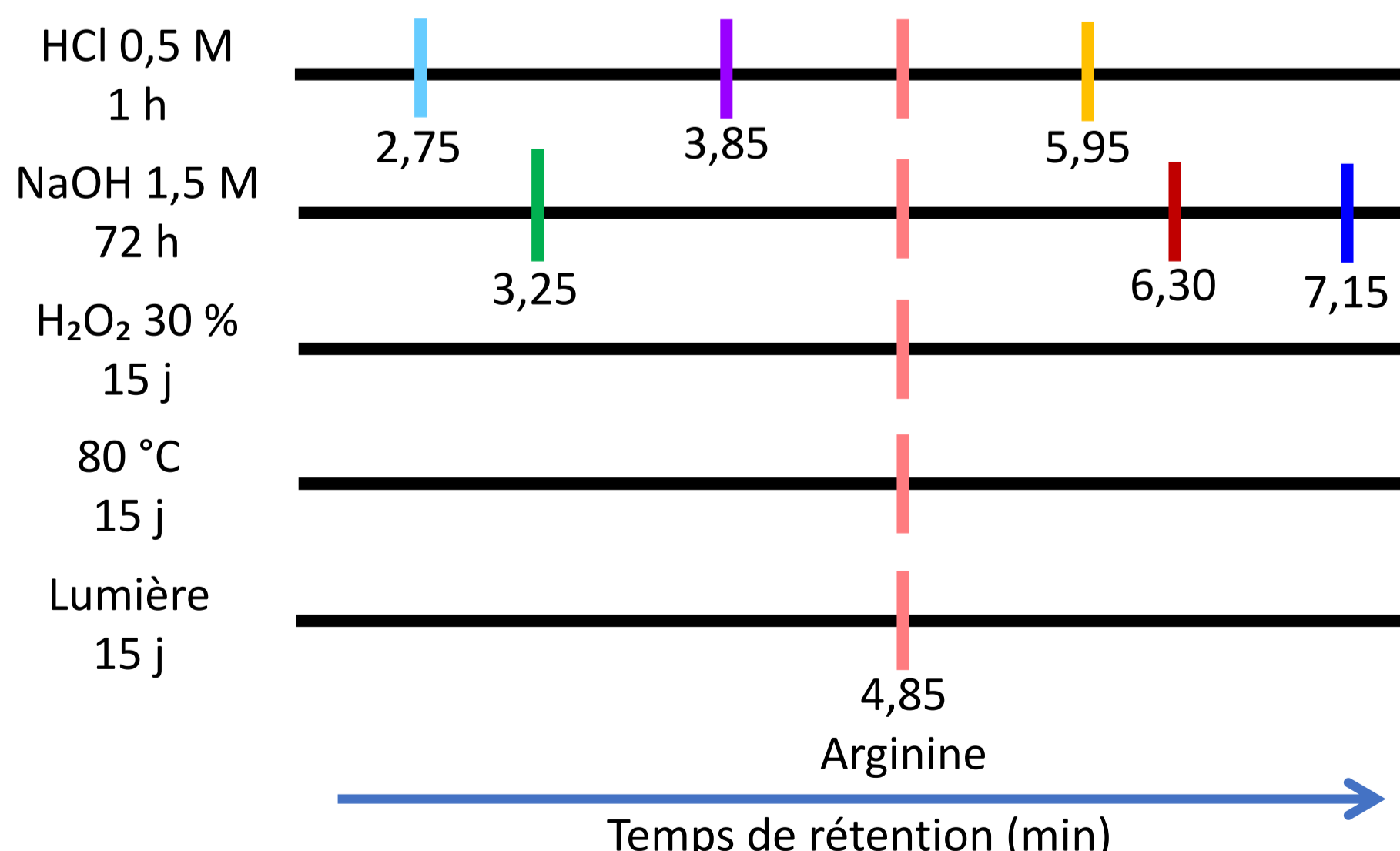


Gamme numéro	R ² en %
1	99,73
2	99,38
3	99,59
4	99,65
5	99,62
6	99,79
7	99,78



Niveau de concentration (mg/mL)	Biais absolu moyen en %	Exactitude moyenne en %
0,30	-1,56	94,80
0,40	-0,43	98,94
0,50	-0,29	100,58
0,60	-1,76	102,93
0,70	-1,25	101,79
0,80	-0,88	101,10
0,90	-0,52	99,42
1,00	-1,67	98,33

La méthode de dosage est **linéaire** entre 0,3 et 1,0 mg/mL car le R² moyen est > 99,5 % et tous les R² sont > 99 %. De plus, le biais absolu est < 2 % et l'exactitude est de 100 % \pm 6 % pour tous les niveaux de concentration.



Niveau de concentration (mg/mL)	CV en % répétabilité	CV en % de fidélité intermédiaire	Biais en % de justesse
0,40	0,80	1,70	3,12
0,50	1,00	1,17	3,43
0,60	1,06	0,77	1,92

La fidélité et la répétabilité montrent des coefficients de variation et des biais < 5%. La **fidélité** et l'**exactitude** de la méthode sont donc statistiquement valides.

Ainsi, cette méthode est :

- Non temps-dépendant,
- Non opérateur-dépendant,
- Non automate-dépendant.

Les résultats ne varient pas après de multiples injections.

Les essais de dégradation forcée permettent de détecter des **produits de dégradation** en conditions acide et basique. Ils montrent la **spécificité** de la méthode d'analyse.

Conclusion et perspectives: Ces travaux ont démontré la validité statistique de la méthode de dosage de l'arginine, ce qui permet d'envisager la mise en place d'une étude de stabilité sur 3 lots de gélules d'arginine 500 mg.