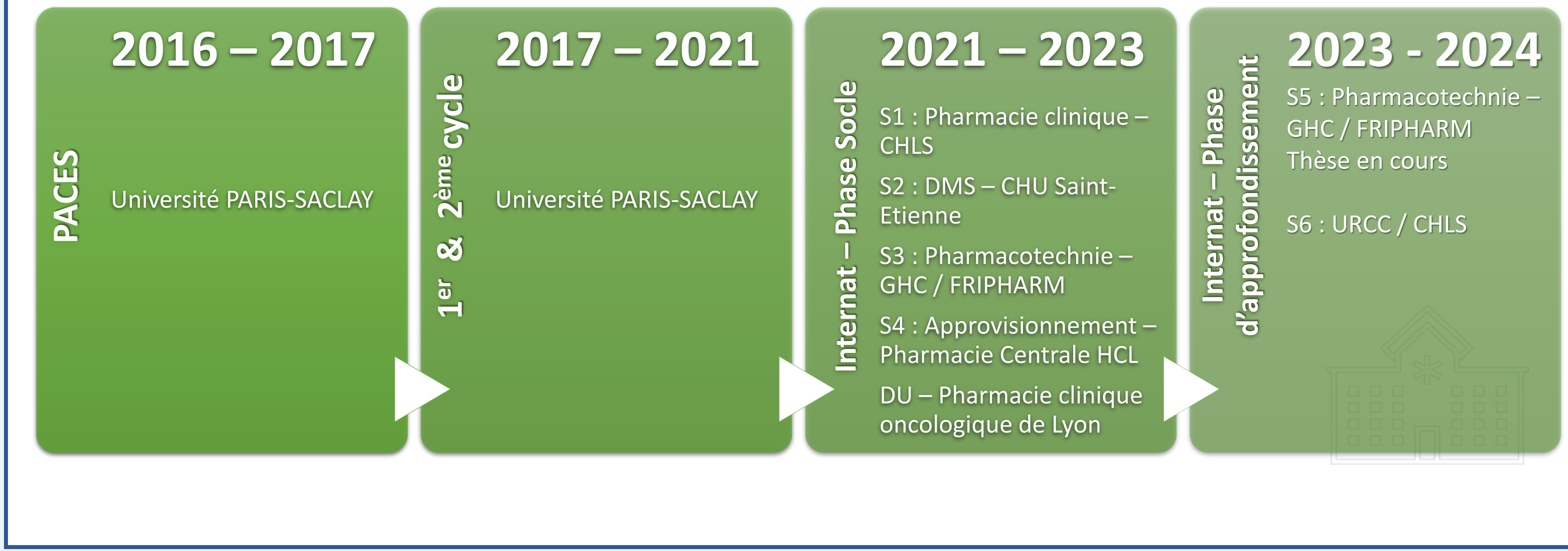


Présentation - Parcours



Contexte

- Pénurie de Scopoderm® TTS 1 mg / 72 heures (BAXTER – fin : avril 2025)
- Sollicitation de la Comedims – Préparation hospitalière équivalente
- Développement d'une forme semi-solide de Butylbromure de scopolamine (BBS) 10 mg.mL⁻¹ administrée par un Patch.
- Nécessité de développer – valider une méthode de dosage quantitative HPLC-DAD
- Nécessité de réaliser une étude indicatrice de stabilité – Prédictive & Prospective



Figure 1 : Scopoderm® - spécialité en pénurie



Figure 2 : Nouvelle formulation développée au GHC

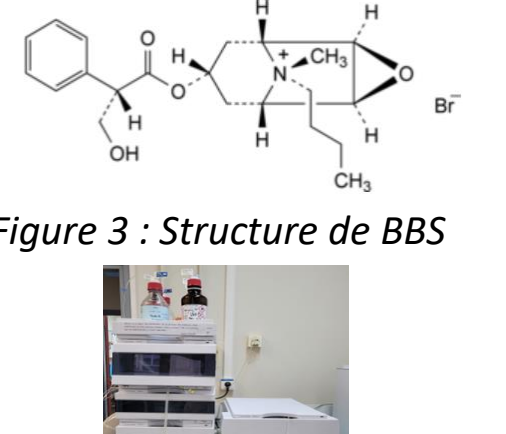


Figure 3 : Structure de BBS

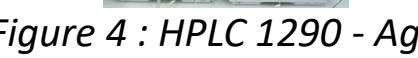


Figure 4 : HPLC 1290 - Agilent

Objectif

L'objectif de ce travail est de développer et valider une méthode indicatrice de stabilité par chromatographie liquide à haute performance couplée à un détecteur DAD.

Matériels & Méthodes

HPLC – Instrumentation et conditions analytiques

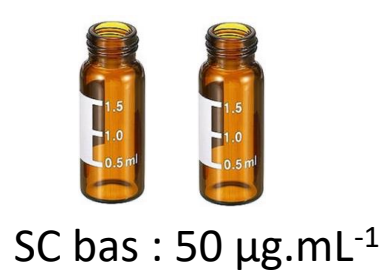
Méthode développée sur une 1290 Infinity Agilent Technologies HPLC couplée un détecteur DAD. Toutes les données ont été acquises et analysées grâce au logiciel Open Lab Control Panel.

Tableau 1 : Conditions chromatographiques retenues (Selon la pharmacopée européenne)

Conditions chromatographiques	Paramètres
Phase stationnaire	Luna Omega C18 1,6 µm * 100 mm * 4,6 mm
Phase mobile A	Acide perchlorique 0,2 % / Acetonitrile 95/5 V/V
Phase mobile B	Acide perchlorique 0,2 % / Acetonitrile 30/70 V/V
Température	50 °C
Débit	0,4 mL/min
Volume d'injection	2 µL
Longueur d'onde de détection λ	210 nm
Durée de run	16 min

Standard de calibration (SC)

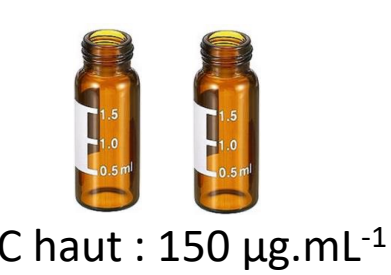
- Préparés à partir de BBS pure dit Chemical Reference Substance (CRS) et de phase mobile B.



SC bas : 50 µg.mL⁻¹



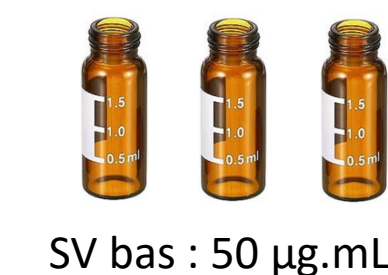
SC moyen : 100 µg.mL⁻¹



SC haut : 150 µg.mL⁻¹

Standards de validation (SV)

- Préparés à partir du contenu de la solution injectable commercialisée Scopuren® 20 mg mL⁻¹ (BBS) et de phase mobile B.



SV bas : 50 µg.mL⁻¹



SV moyen : 100 µg.mL⁻¹



SV haut : 150 µg.mL⁻¹

Procédure de validation de méthode

La méthode analytique a été développée et validée en suivant les recommandations ICH Q2 (R1) et celles de la Société Française des Sciences et Technologies Pharmaceutiques (SFSTP).

Spécificité et sélectivité

- Comparaison des chromatogrammes de (i) BBS CRS pure, (ii) de BBS pour conformité du système SCR (contenant les impuretés A et B), (iii) Scopuren® 50 µg.mL⁻¹ et (iv) de phase mobile B.
- Sont observés: le temps de rétention, l'air sous la courbe du pic d'élution et la ligne de base du chromatogramme.

Linéarité

- 2 gammes de calibration par jour pendant 3 jours avec un opérateur différent chaque jour.
- Le coefficient de détermination des gammes doit être supérieur à 0,95.

Précision et exactitude

- 3 gammes de validation par jour pendant 3 jours.
- Le biais relatif des concentrations doit être inférieur à ± 10%.
- Les coefficients de variations (CV) intra et inter jour doivent être inférieur à 5% et 8% respectivement.

Profil d'exactitude

Etude de dégradation forcée

Réalisée en suivant les recommandations du Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée (GERPAC).

- La substance pharmaceutique est soumise à 5 conditions de dégradation: hydrolyse acide et basique, thermique, photo-oxydation et oxydation (H₂O₂).

Résultats

Validation de la méthode

Le temps de rétention (Tr) du BBS en utilisant cette méthode est de 7,4 min ± 0,3 min.

Spécificité et sélectivité

- Aucune différence entre les chromatogrammes de (ii) BBS pure et (iii) de BBS contenue dans Scopuren®.
- Même temps de rétention, même aire sous la courbe et même ligne de base.
- Absence de co-élutions aux temps de rétention de BBS et de ses impuretés.

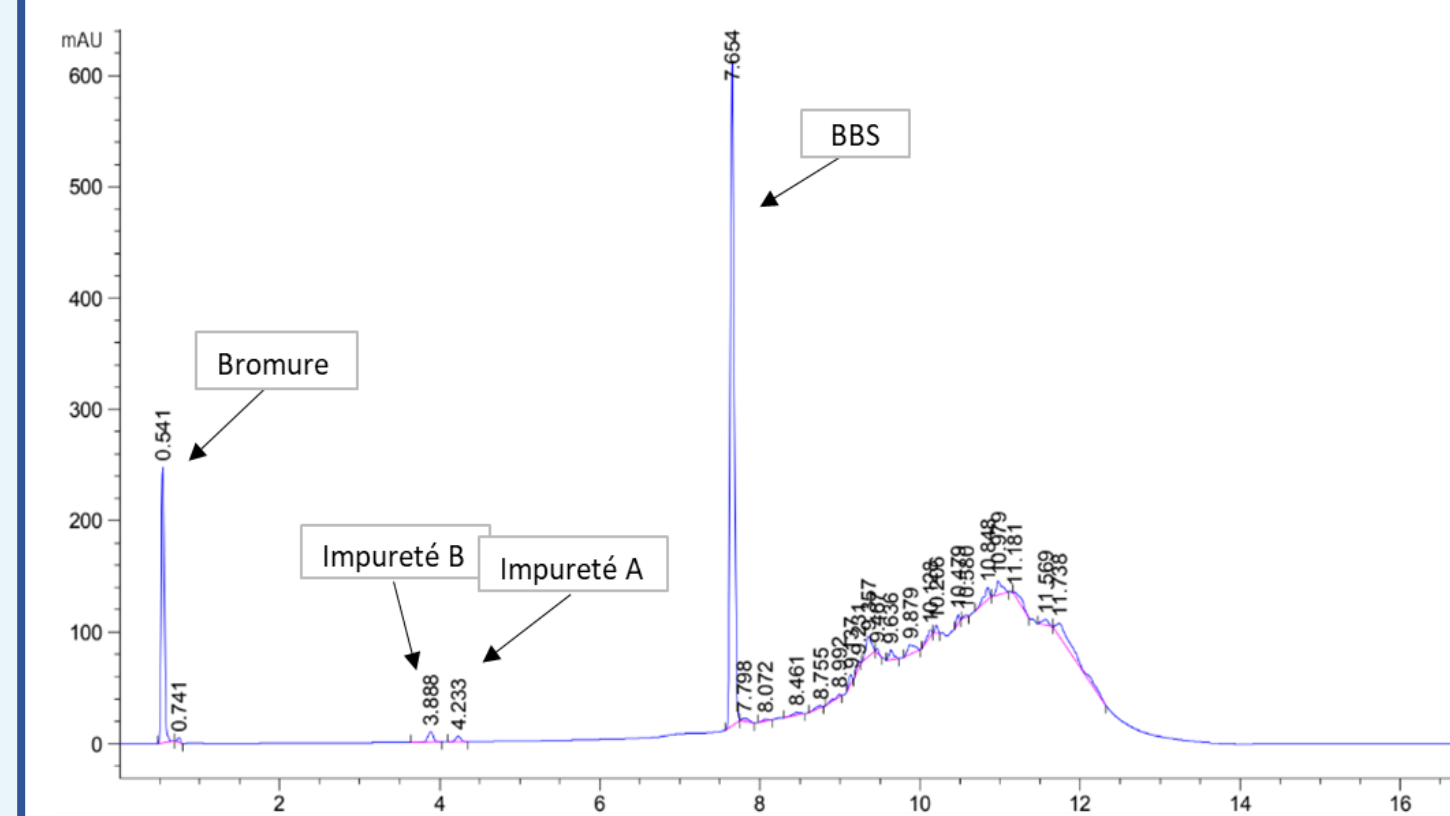


Figure 5 : Chromatogramme de (ii) BBS pour conformité du système SCR (contenant les impuretés A et B)

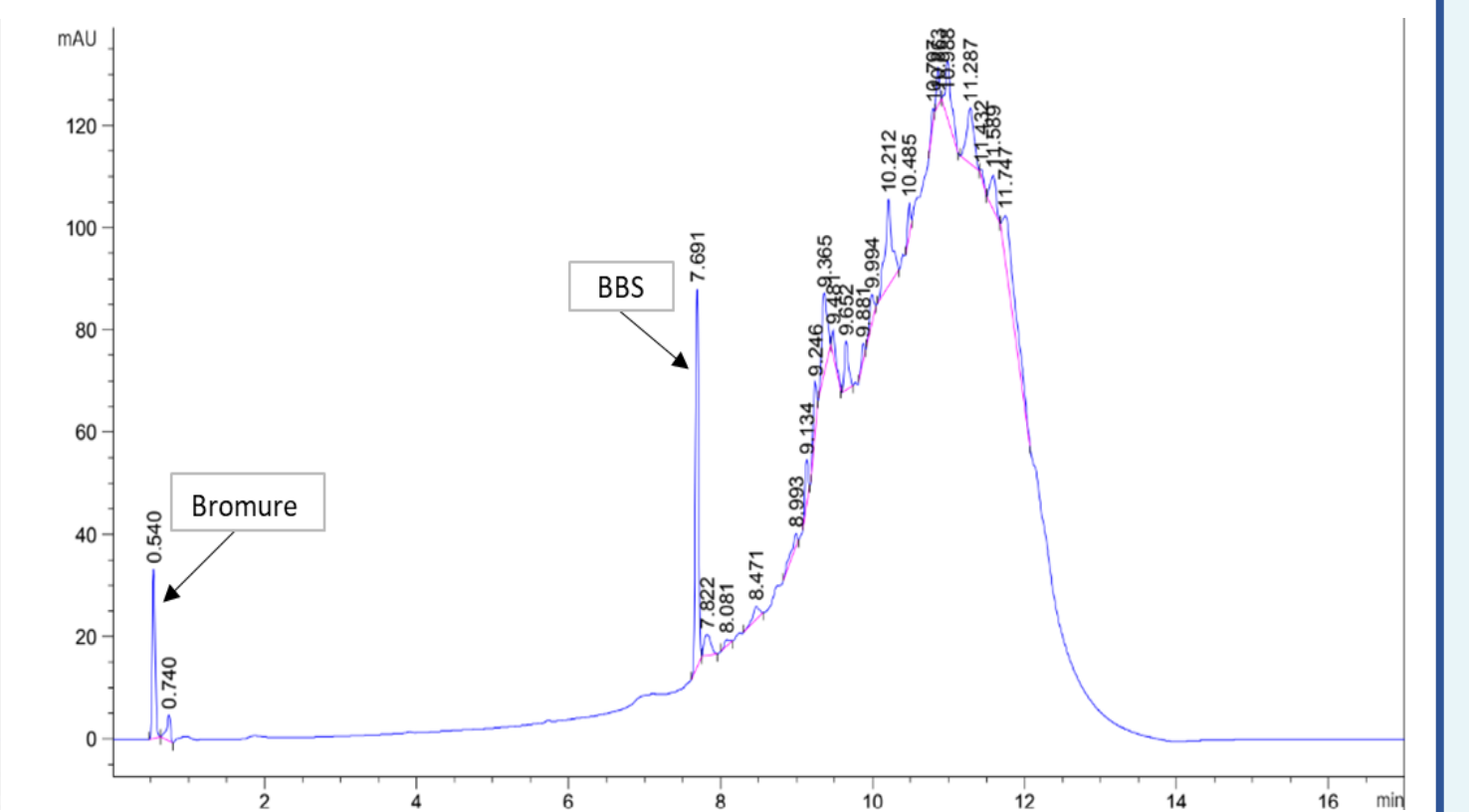


Figure 6 : Chromatogramme de (iii) Scopuren® 50 µg.mL⁻¹

Linéarité

Tableau 2 : Linéarité des courbes obtenues à J1, J2 et J3

	J1	J2	J3
A (pente des courbes)	2,17E-01	2,13E-01	2,19E-01
B (ordonnée à l'origine)	-2,3335	-2,0286	-2,0375
R ² (coefficient de corrélation)	0,9996 (> 0,95)	0,9998 (> 0,95)	0,9994 (> 0,95)

Précision et exactitude

Le biais relatif des valeurs de concentration des standards de validation: -4,81% pour le premier jour, de -2,79% pour le second jour et de -2,83% pour le troisième jour de validation. Limite d'acceptabilité ± 10%.

Tableau 3 : Profil de fidélité (répétabilité et reproductibilité) des standards de validation

	SVB	SVM	SVH
CV intra jour (répétabilité)	0,86% (< 5%)	0,84% (< 5%)	0,57% (< 5%)
CV Inter jour (reproductibilité)	2,35% (< 8%)	1,23% (< 8%)	1,22% (< 8%)

Profil d'exactitude

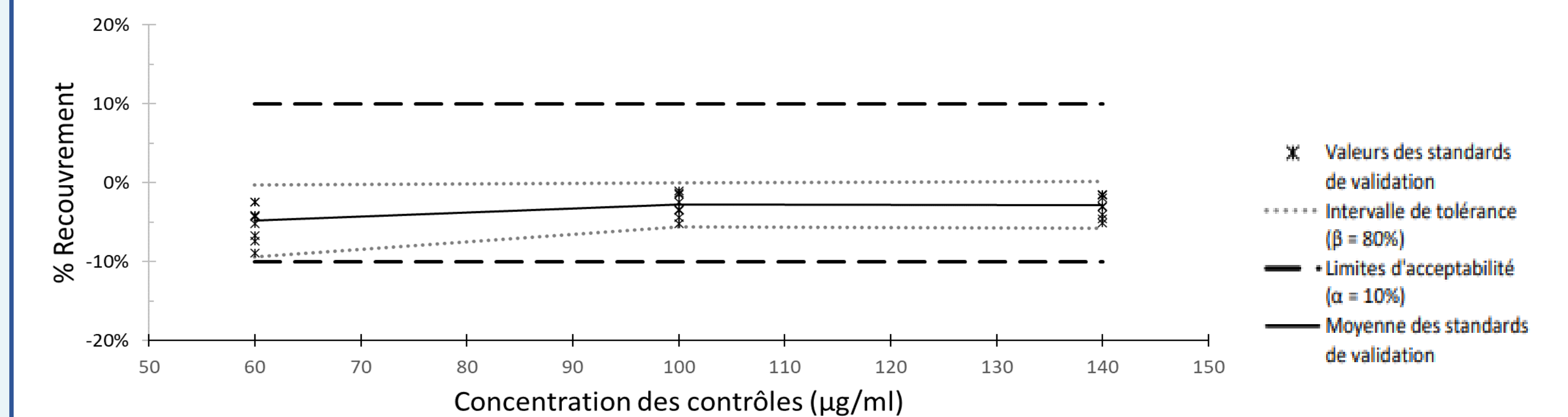


Figure 7 : Profil d'exactitude de la méthode analytique HPLC-UV.

Etude de dégradation forcée

Tableau 4 : Résultats de l'étude de dégradation forcée

Conditions de dégradation forcée appliquée	Dégradation observée	Impuretés
Hydrolyse acide (HCl 1 M T° ambiante)	23% de BBS après 51 heures	Impureté B (AUC = 100,784)
Hydrolyse basique (NaOH 0,01 M T° ambiante)	totale après contact	Impureté B (AUC = 434,545)
Dégradation thermique (80 °C)	20% après 12 heures	Impureté B (AUC = 92,005)
Photo-oxydation (265 nm pendant 16 jours)	8% après 16 jours	Impureté B (AUC = 405,902)
Oxydation (H ₂ O ₂ 3% 3:1 (v/v) 80 °C pendant 24 heures)	23% après 8 heures	Impuretés non-spécifiés

Discussion & Conclusion

La méthode de dosage indicatrice de stabilité de la nouvelle formulation semi-solide de BBS est validée. Cette méthode permet à la PUI du groupement hospitalier centre des HCL de (i) réaliser une étude de stabilité prédictive et prospective et (ii) libérer les lots de BBS dans le cadre de la production en routine.

^a Service Pharmaceutique, Plateforme FRIPHARM, Groupe Hospitalier Centre Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, 5, Place d'Arsonval, F-69437 Lyon cedex 03, France.

^b Laboratoire de Pharmacie Galénique Industrielle, Groupe : Aspects fondamentaux cliniques et thérapeutiques de la fonction barrière épithéliale, Equipe : Vecteurs colloïdaux et transport tissulaire, Laboratoire de Biologie Tissulaire et d'Ingénierie Thérapeutique (LBTI), UMR 5305 CNRS- Université Claude Bernard Lyon 1, 8, avenue Rockefeller, 69373 Lyon Cedex 08, France.