

Préparation magistrale de gélules de phosphate de chloroquine pour le traitement des patients lupiques :

Exemple d'un principe actif à index thérapeutique étroit requérant une manipulation sous conditions

Guillaume Fossas¹, Safaà Naffat¹, Maude Cristofoli¹, Camille Merienne¹, Chloé Marchand¹, Fabrice Pirot^{1,2}

¹Hospices Civils de Lyon (HCL) - Unité de Préparation et de Contrôle des Médicaments, plateforme FRIPHARM[®], Pharmacie à usage intérieur, Groupement Hospitalier Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, France

²Université Claude Bernard Lyon-1, Faculté de Pharmacie de Lyon, Laboratoire de Biologie tissulaire et Ingénierie Thérapeutique UMR- CNRS 5305, France.

COM24-33402

Introduction

L'hydroxychloroquine (HCQ) est la seule option pharmacologique initiale pour le traitement de fond du lupus. Cependant, dans de rares cas, l'HCQ est responsable d'hyperpigmentations cutanées significatives. Devant cette intolérance, une alternative est le phosphate de chloroquine.

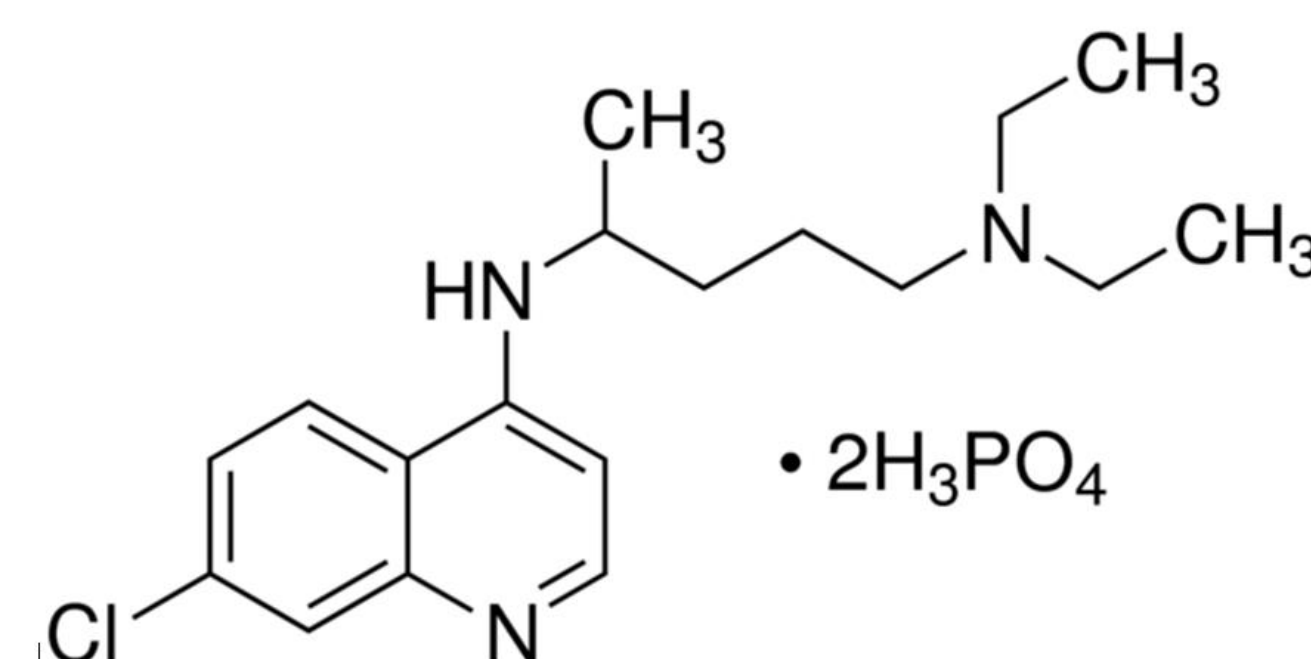


Fig.1 : Molécule de (di)phosphate de chloroquine
(CAS : 50-63-5)

Objectif : Évaluer la faisabilité d'une préparation magistrale de phosphate de chloroquine (PCQ) en tenant compte des contraintes de production et de l'index thérapeutique étroit du PCQ.

Caractéristiques du (di)phosphate de chloroquine (CAS : 50-63-5, monographie de la pharmacopée Européenne : 01/2017:0544) :

- Principe actif de classe I dans le système de classification biopharmaceutique
- Toxicité du principe actif : reprotoxique (Catégorie 1A) et toxique pour les organes (cardiovasculaire - catégorie 2)
- 160 mg correspondent à 100 mg de chloroquine base

Matériels et Méthodes

Formulation inspirée de :

Monographie *Chloroquine Phosphate Tablets*, USP (i.e., 30 mg cellulose microcristalline (CMC) excipient de remplissage)

Équipement de protection utilisé au regard de la toxicité du (di)phosphate de chloroquine :

- Manipulation du principe actif sous isolateur
- Équipement de protection individuelle :
 - Masque FFP3
 - Blouse
 - Surblouse
 - Sur-chaussure
 - Gants

Contrôles :

1. L'homogénéité du mélange pulvérulent PCQ et a été évaluée macroscopiquement par **observation de la fluorescence du mélange** sous une lampe UV (254 et 312 nm).
2. Une méthode de **dosage, par spectrophotométrie UV**, du PCQ dans le mélange PCQ/CMC a été développée afin de réaliser un **essai d'uniformité de teneur** après dissolution puis dilution du contenu de 10 gélules dans de l'eau PPI.
3. **L'uniformité de masse** a été déterminée par la pesée de 20 gélules.
4. Un **spectre infrarouge** par transformée de Fourier du mélange PCQ/CMC a été obtenu

Références :

1. Pubchem. Compound summary Chloroquine phosphate. [En ligne]. 28/05/2024. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/64927>
2. Rising pharmaceuticals Inc. United states pharmacopea. Chloroquine Phosphate Tablet, USP. – Revised : Oct 2018
3. Conseil de l'Europe. 11^{ème} édition de la Pharmacopée européenne. Strasbourg, France : Chloroquine (phosphate de), 2023. 2484-2485 p.
4. Conseil de l'Europe. 11^{ème} édition de la Pharmacopée européenne. Strasbourg, France : Cellulose microcristalline, 2023. 2441-2445 p.
5. K Desta and M Amare. **Validated UV-Visible spectrometry using water as a solvent for determination of chloroquine in tablet samples.** Chemistry International 2017 ; 3 : 288-295.

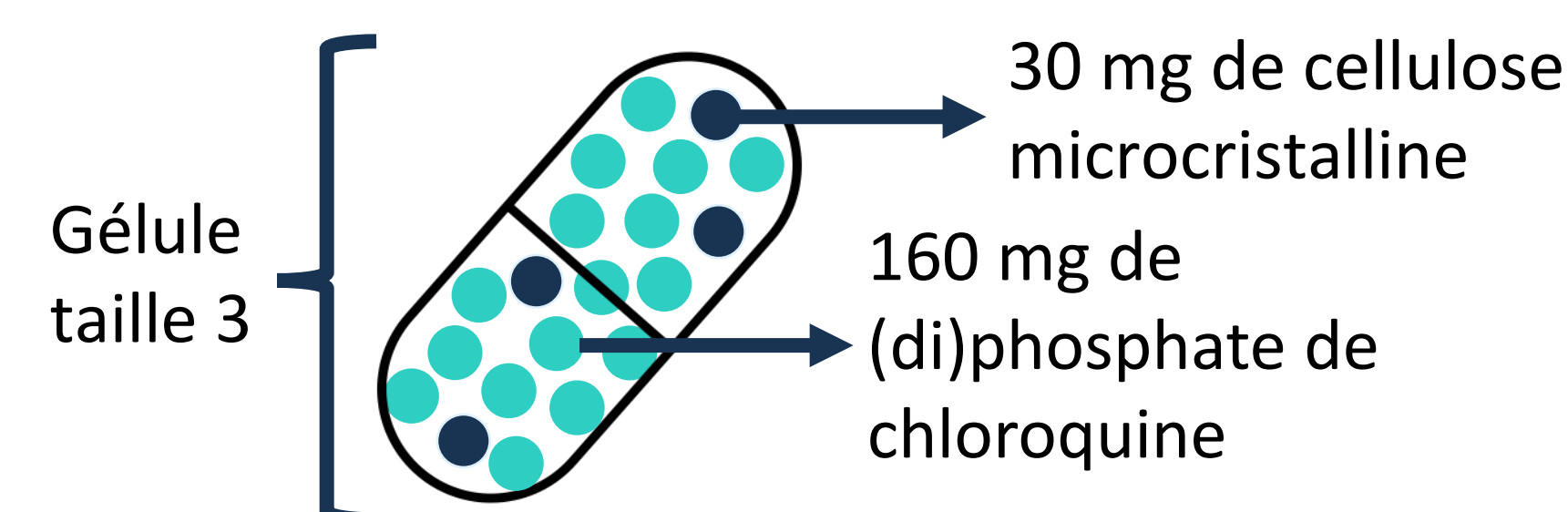


Fig.2 : Formulation d'une gélule de (di)phosphate de chloroquine 160 mg

Fabrication :

1. Mélange des poudres pendant 10 minutes dans un mélangeur automatique
2. Remplissage des capsules vides au gélulier semi-automatique.

Conservation :

- Poudrier en polyéthylène haute densité obturé par un couvercle contenant un gel dessiccant en silice (DUMA twist-off[®]).
- Température ambiante

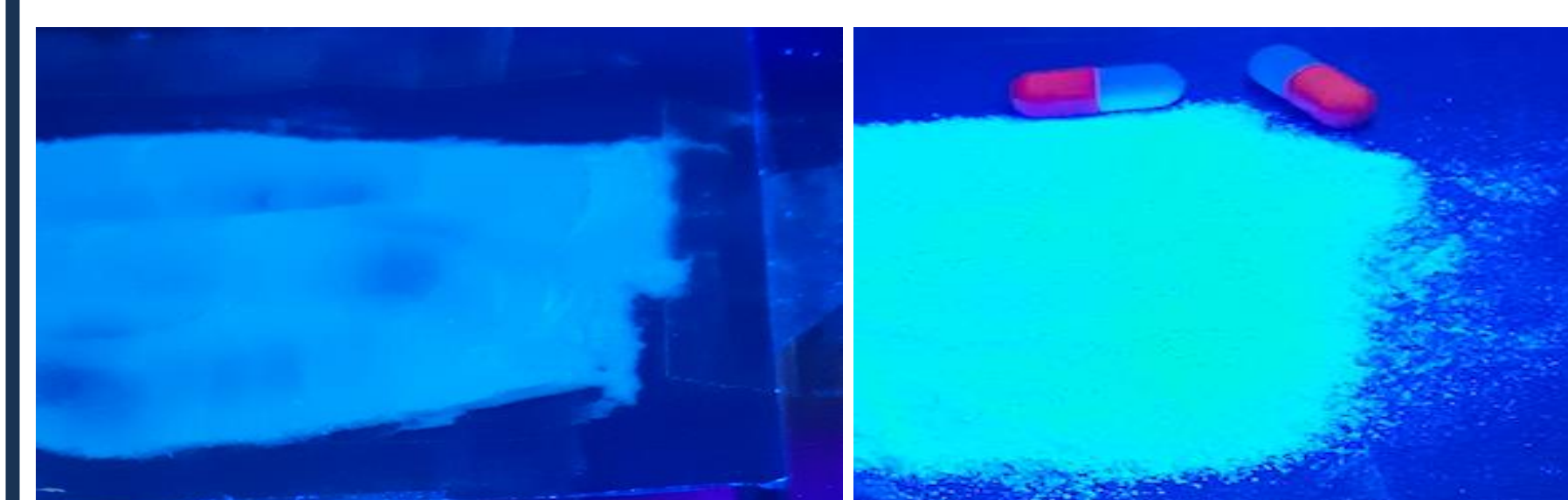


Fig.3 : Fluorescence à 312 nm de la CMC (à gauche) vs du mélange PCQ/CMC (à droite)

Résultats

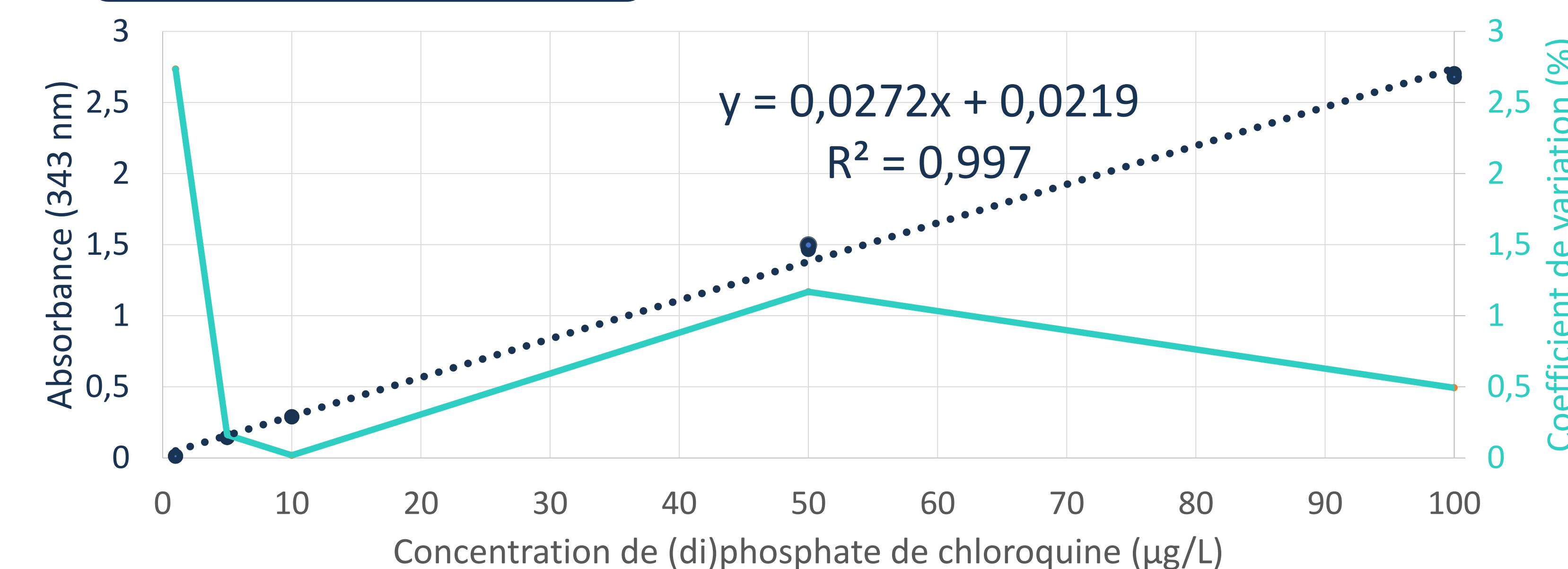


Fig.4 : Droite d'étalonnage en 5 points de gamme au spectrophotomètre UV pour le dosage du phosphate de chloroquine et Coefficient de variation (%) de l'absorbance en fonction de la concentration mesurée (µg/ml) - 343 nm

Table.1 : Résultats des essais d'uniformité de teneur et de masse des gélules de (di)phosphate de chloroquine produites

Essai	Écart maximal à la moyenne
Uniformité de masse (2.9.5)	9,26%
Uniformité de teneur (2.9.6)	4,21%

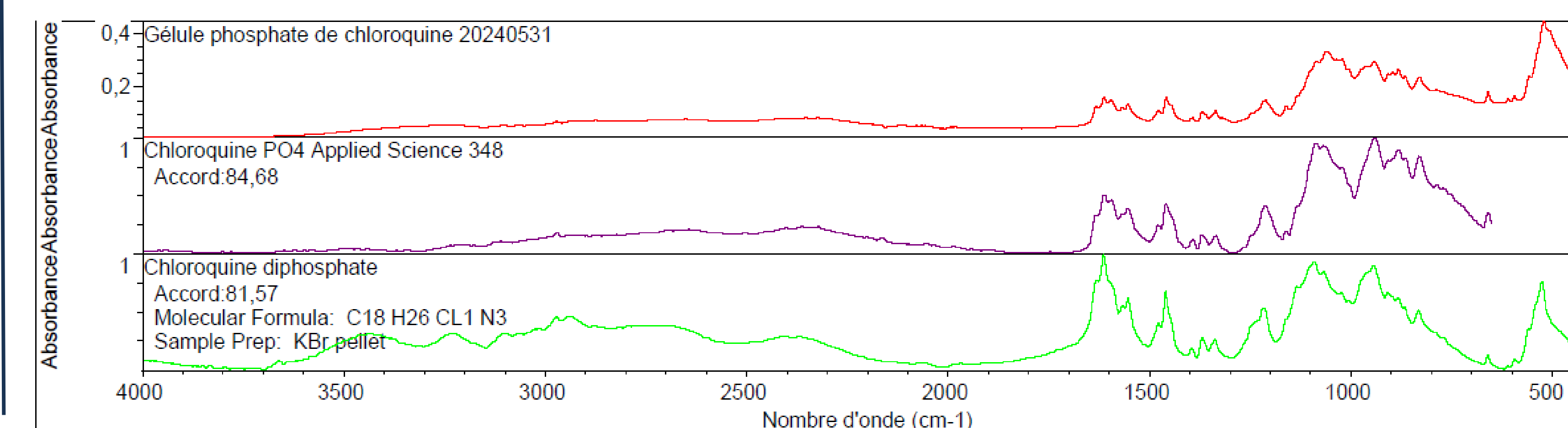


Fig.5 : Spectre spectre infrarouge par transformée de Fourier du mélange PCQ/CMC

Conclusions

Cette étude montre la **faisabilité de préparer des gélules de PCQ** pour le traitement des patients lupiques, en réponse à l'intolérance cutanée à l'HCQ. Notre approche garantit la **qualité et la sécurité** des formulations personnalisées de PCQ adaptées au besoin spécifiques des patients.

Malgré les difficultés de manipulation du PCQ, notre méthode de préparation des gélules de PCQ en préparation magistrale a été rigoureusement développée et **validée** par l'essai d'uniformité de teneur et par l'uniformité du mélange démontré par fluorescence UV.

De plus, les tests de dosage spectrophotométrique ont démontré une **relation linéaire fiable** pour quantifier le PCQ dans les gélules. La méthode de dosage, devra être validée, afin de proposer une préparation hospitalière de PCQ.