Développement et validation d'une méthode analytique indicatrice de stabilité pour l'étude de la stabilité physico-chimique de gélules d'amoxicilline/acide clavulanique destinées à des tests de provocation orale

Négrier L[1,2], Dhote M[1,2], Hamlaoui-Chareuf L[1], Pacqueu L[1], Bouchfaa M[1,2], Odou P[1,2], Danel C[1,2]

[1] CHU de Lille, Institut de Pharmacie, 59000 Lille, France

[2] Univ. Lille, ULR 7365 - GRITA – Groupe de recherche sur les formes injectables et les technologies associées, 59000 Lille, France

COM26-50139

Introduction

Gélules d'amoxicilline (A) et acide clavulanique (Ac) pour tests de provocation orale (TPO)

Objectif : développer une méthode indicatrice de stabilité pour l'A et l'Ac puis évaluer leur stabilité physico-chimique dans les gélules à température ambiante et à l'obscurité.

Préparations magistrales avec DLU de 1 mois (A/Ac : 100/12,5 mg et 10/1,25 mg) → **Préparations hospitalières pour dotation**

Matériel et méthodes

1) Développement et validation de la méthode indicatrice de stabilité

Essais de dégradation forcée	
NaOH	0,01N
HCl	0,01N et 1N
H_2O_2	0,03% et 3%
UV	254 nm
Chaleur	50 et 80°C

Conditions HPLC-DAD optimales retenues (20 min, 5 µL injectés)	
Colonne	C18 Accucore® (100 x 2,1mm; 2,6 µm) + précolonne
Phase mobile	Tampon phosphate **pH 2** (25 mM) / MeOH – 99/1 (% v/v) à 0,4 mL/min
Détection	UV à 220 nm
Température	30°C four et 6°C sampler

Gammes de concentration :
- **A:** 37,5-87,5 µg/mL
- **Ac :** 60,0-140,0 µg/mL

Référentiels de validation :
SFSTP
ICH Q2 (R2)

2) Etude de stabilité

J0 > J7 > J14 > M1 > M2 > M3

A/Ac : rapport de concentration de 1:8

Dilution pour dosage de l'Ac

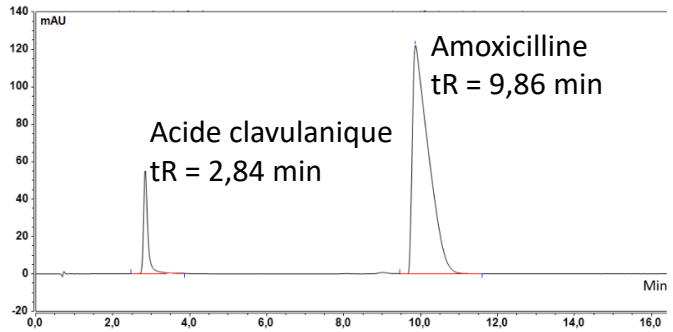
Dilution pour dosage de l'A

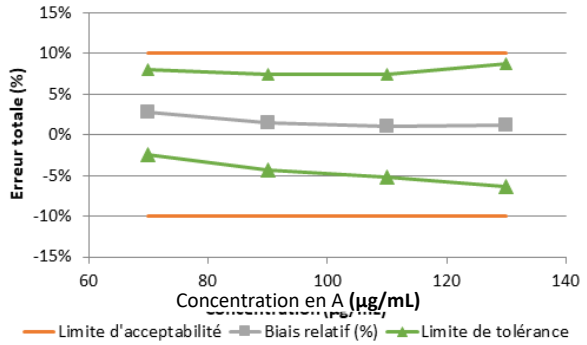
Teneur (moyenne ± écart-type)
Recherche de produits de dégradation
Vérification des spectres UV et de leur dérivé première

Choix du diluant : Tampon phosphate 25 mM **pH 5,5** / MeOH 99/1 (%v/v)
- **Permet la solubilisation de l'A**
- **Evite la dégradation de l'Ac**

Résultats

1) Développement et validation de la méthode indicatrice de stabilité

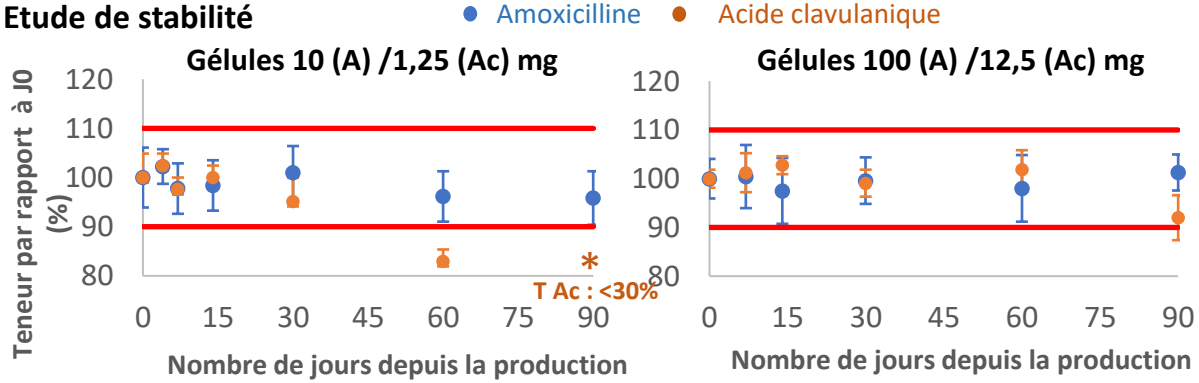




Etude de dégradation forcée : Produits de dégradation séparés. Aucune modification spectrale. ⟶ **Méthode sélective**

⟶ **Méthode fidèle et juste**

2) Etude de stabilité



Discussion et conclusion

Pour le lot étudié: **10 (A)/1,25 mg (Ac) : stabilité 1 mois** suivi d'une dégradation rapide de l'acide clavulanique / **100 (A)/12,5 mg (Ac) : stabilité 2 mois**

Pour pouvoir statuer des DLU en lien avec l'équipe médicale, **étude à poursuivre sur deux autres lots**