

Master en Pharmacie

Travail Personnel de Recherche

Mise au point d'une formulation orale liquide de quétiapine

Présenté à la

Faculté des sciences de
L'Université de Genève

par

Iraqi Imane

Unité de recherche

Unité de pharmacie hospitalière et clinique
Section des sciences pharmaceutiques
Université de Genève

Directeur de l'unité

Prof. Pascal Bonnabry
Pharmacien-chef
Hôpitaux Universitaires de Genève

Autres responsables

**Dre Sandrine Fleury
Dre Lucie Bouchoud**

Genève
2013

Abstract :

Ce travail de master a pour but de formuler des solutions orales de quétiapine pour le service de gériatrie, de développer et valider une méthode analytique pour doser le principe actif et finalement d'étudier la stabilité de la solution. Les formulations testées et retenues pour la validation sont : une formulation à base de Quétiapine fumarate et d'Ora-blend, une à base de Quétiapine Sandoz et d'Ora-blend, une à base de Quétiapine Sandoz et d'hydroxyéthylcellulose et finalement une préparation à base de quétiapine fumarate et de sirop simple. La concentration de quétiapine choisie est de 2 mg/ml. Les 4 formulations ont un goût sucré qui peut améliorer la compliance des patients. Les formules sont faciles à préparer à part la formule avec l'hydroxyéthylcellulose qui demande plus de temps de préparation. La méthode analytique utilisée pour l'analyse des solutions est l'électrophorèse capillaire. Cette méthode est validée pour les 4 formules et peut être utilisée pour tester leurs stabilités. Les 4 formulations sont stables durant 14 jours au moins, que ce soit à température ambiante (25°C) ou à 4°C. Les études de stabilité se poursuivent. Une fois ses tests achevés il est recommandé de faire un test microbiologique sur les bouteilles une fois ouvertes afin de déterminer leurs stabilités après ouverture.

Liste des abréviations

CE.....	Electrophorèse Capillaire
ICH.....	International Conférence d'Harmonisation
STD.....	Standard
QC.....	Contrôle qualité
T.....	Temps
CV.....	Coefficient de variation
CVr.....	Coefficient de variation de répétabilité
HUG.....	Hôpital Universitaire de Genève
SMQ.....	Solution mère de quétiapine
T4.....	Temps de prélèvement à 4 jours
T7.....	Temps de prélèvement à 7 jours
T14.....	Temps de prélèvement à 14 jours
Conc.....	Concentration

Table des matières

1. Introduction.....	1
2. Théorie.....	2
2.1. Pharmacodynamique et Pharmacocinétique.....	2
2.2. Problème clinique de départ.....	3
2.3. Forme galénique.....	3
2.4. Méthode analytique.....	5
2.4.1. Principe.....	6
2.4.1. Injection.....	6
2.4.2. Ecoulement électro-osmotique.....	6
2.4.3. Efficacité.....	7
2.4.4. Résolution.....	7
2.4.1. Détection :.....	8
2.5. Pré-validation.....	8
2.6. Validation de méthode.....	8
2.7. Tests de stabilité.....	9
3. Objectif.....	10
4. Produit et méthode.....	11
4.1. Produit.....	11
4.2. Matériel.....	11
4.3. Méthode.....	12
4.3.1. Préparation des formulations.....	12
4.3.2. Echantillon pour le dosage à l'électrophorèse capillaire.....	14
5. Résultats et discussion.....	19

5.1.	Préparation des formulations et premiers tests.	19
5.2.	Pré-validation	21
5.3.	Validation	23
5.3.1.	Fidélité	24
5.3.1.	Justesse.....	24
5.3.2.	Linéarité.....	24
5.3.1.	Exactitude.....	25
5.3.2.	La spécificité/ la sélectivité.....	26
5.4.	Stabilité.....	28
6.	Conclusion	29
7.	Bibliographie.....	30
8.	Annexes	32

1. Introduction

La quétiapine est un antipsychotique atypique. Selon les indications de Swissmedic, elle est utilisée pour traiter la schizophrénie, les états maniaques, dépressifs et les troubles bipolaires. Dans le milieu institutionnel et plus particulièrement en gériatrie, la quétiapine est utilisée pour la sédation chez les patients âgés atteints de démence [1]. Cet usage off label nécessite une petite dose de ce principe actif, qui doit encore être ajustée aux capacités réduites d'élimination. La dose fréquemment administrée aux HUG est de 6,25 mg par prise. Le fait d'utiliser un médicament en dehors des indications pour lequel il a été autorisé est une pratique très commune en psychiatrie [2]. Les personnes âgées ont une variation pharmacocinétique avec un ralentissement métabolique et de la fonction rénale, ainsi qu'une polymédication dont il faut tenir compte [3]. Les personnes âgées peuvent en outre présenter des troubles de déglutition et/ou de comportement [4] et l'utilisation d'une solution orale pourrait améliorer la compliance.

Pour l'instant les spécialités disponibles sur le marché sont des comprimés dont la plus petite dose est 25 mg. Ces comprimés ne sont pas sécables mais peuvent être cassés et écrasés [5] afin d'obtenir des doses inférieures recherchées. Même si dans la littérature une solution lipophile de quétiapine est décrite [6], il n'y a actuellement aucune solution de quétiapine disponible sur le marché Suisse.

Le but premier de ce travail de master sera donc de formuler plusieurs solutions de quétiapine, d'y ajouter différents excipients, et de faire des études de stabilités qui permettront de choisir la formule la plus stable et les conditions de stockage optimales. Pour réaliser cette étude de stabilité, il faudra tout d'abord développer et valider une méthode analytique et prouver que la technique utilisée est adéquate.

Dans un premier temps, des recherches bibliographiques sur la quétiapine, les méthodes de dosages et de stabilités seront entreprises. Dans un second temps, des formulations à base d'une spécialité sur le marché, la quétiapine Sandoz®, et à base du principe actif quétiapine fumarate vont être développées au vu d'une pré-validation. Afin de doser la quétiapine contenue dans les formulations retenues, une méthode analytique séparative sera mise en place et validée. Enfin, des études de stabilités seront menées afin de choisir la meilleure formulation.

Ce travail de master est effectué au laboratoire de contrôle qualité de la Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève. La durée n'étant que de 20 semaines, les études de stabilité se poursuivront au sein du laboratoire après la fin de ce travail.

2. Théorie

2.1. Pharmacodynamique et Pharmacocinétique

La quétiapine est un antipsychotique atypique utilisé pour traiter la schizophrénie, les épisodes maniaques ainsi que des épisodes dépressifs lors de troubles bipolaires [7]. Ce sont ces trois principales indications pour lesquelles Swissmedic a autorisé la mise sur le marché de la quétiapine.

Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont tirées du Compendium (Edition 34, 201) et brièvement décrites dans le tableau 1 suivant.

Tableau 1: Pharmacocinétique et pharmacodynamique

	Quétiapine
Marge thérapeutique	100-500 ng/ml [8]
Pharmacodynamique	Récepteur sérotoninergique 5HT ₂ Récepteur dopaminergique D ₁ et D ₂ Récepteur adrénergique α ₁ Récepteur histaminique H ₁
Absorption	Gastro-intestinale, non influencée par l'alimentation
Distribution	Liaisons aux protéines 83 %
Métabolisme	Hépatique : CYP 3A4
Métabolite actif	Norquetiapine
Élimination	t _{1/2} ≈ 7h
Effets indésirables	Prise de poids, Somnolence, Leucopénie, Cauchemar, Toux, Sécheresse buccale, Céphalées, Syndrome de sevrage, Troubles métaboliques

Ce tableau suggère le risque d'interaction avec les médicaments liés aux protéines, avec les médicaments métabolisés par le CYP 3A4 et éventuellement avec les médicaments absorbés par le tube gastro-intestinal. D'après la carte des cytochromes des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) [9], la quétiapine risque d'inhiber modérément les médicaments métabolisés par les CYP 3A4, 2D6, 1A2, 2C9. Le risque est

d'induire une augmentation de la concentration plasmatique de ces médicaments ciblés. D'un autre côté la quétiapine inhibe fortement la P-Glycoprotéine, protéine d'efflux, ce qui peut conduire à une augmentation de la concentration du médicament dans le cerveau par exemple. Il est aussi possible que certains médicaments perturbent la métabolisation de la quétiapine. Par exemple l'amiodarone, un antiarythmique, peut augmenter la concentration de la quétiapine. La carbamazépine, un antiépileptique peut au contraire diminuer la concentration plasmatique du neuroleptique. Finalement toutes ces interactions potentielles peuvent être minimisées en diminuant la dose de quétiapine chez les personnes recevant ces co-médications.

2.2. Problème clinique de départ

Dans les unités de soins de psycho-gériatrie, les demandes pour des petites doses de quétiapine, sont grandissantes que ce soit pour un usage off-label ou pour faire face à la baisse du métabolisme de ces patients [3].

Pour avoir une petite dose, l'une des possibilités est de couper le comprimé de 25 mg en 4 et ainsi avoir une dose de 6.25 mg. Or d'après un travail de master sur la sécabilité des comprimés et l'impact sur l'uniformité de masse (Sandrine Olsson, printemps 2013, HUG), si on coupe le comprimé en 4, 95 % des comprimés sont hors normes pour le test d'uniformité de masse de la pharmacopée, c'est-à-dire que leur masse a un écart de 10 % de la masse moyenne. Les comprimés hors normes peuvent présenter une dose plus grande ou plus petite que la dose nécessaire pour soigner le patient. De plus, pour couper le comprimé en 4, un coupe comprimé ou un petit couteau sont inévitables, ce qui augmente le risque d'imprécision et de contamination croisée avec d'autres médicaments. Aussi, le quart d'un comprimé n'étant plus dans son emballage, il peut plus facilement être confondu avec un autre comprimé. Il est donc préférable pour les unités de soins de disposer d'un dosage adapté de quétiapine, que ce soit sous forme de capsules fabriquées par la pharmacie ou d'une solution permettant de prélever la quantité nécessaire au patient.

2.3. Forme galénique

Pour l'instant, il n'existe pas de solution de quétiapine autorisée en Suisse. Par contre, un article de journal propose une solution de quétiapine lipophile contenant la quétiapine fumarate, la saccharine sodique, l'hydroxytoluène butylé, le gel de silice, l'huile de menthe poivrée et l'huile d'amande [6]. Cette formule n'est pas testée puisque les excipients nécessaires ne sont pas tous disponibles à la pharmacie des HUG.

La quétiapine fumarate n'étant pas forcément disponible en qualité pharmacopée pour être utilisé dans des préparations, des formulations sont faites aussi à partir de comprimés de quétiapine dont les excipients sont

présentés en annexes 1. Pour la mise au point d'une formulation orale liquide de quétiapine, les formes galéniques testées sont les suspensions et les solutions. Pour préparer une solution, il faut que le principe actif soit soluble. La quétiapine a une solubilité de 3.29 mg/ml à 25°C [10] et la formulation recherchée à une concentration de 2 mg/ml. Il est donc possible de préparer une solution de quétiapine. Pour la solution, une préparation à base de sirop simple avec conservateur est testée. Cependant, étant donné que la solubilité de la quétiapine est faible et dépend de la température, des suspensions sont aussi testées pour palier à une éventuelle instabilité des solutions. Par contre, les comprimés de quétiapine contiennent plusieurs excipients qui ne sont pas facilement solubles dans l'eau, de ce fait les solutions testées avec les comprimés sont des suspensions. Les suspensions permettent de disperser un principe actif dans une phase dans lequel il n'est pas soluble. Le problème qui se pose avec cette forme galénique c'est que les molécules en suspension vont interagir entre elles. Des interactions attractives et répulsives entre les molécules vont former des amas qui vont sédimenter [11]. La vitesse de sédimentation peut se calculer par l'équation de Stokes ci-dessous.

$$V = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta} \quad \text{Équation 1}$$

Avec V la vitesse de sédimentation, r le rayon des particules, $\rho_1 - \rho_2$ la différence de masse volumique entre la phase dispersée et la phase dispersante, g l'accélération due à la gravité et η la viscosité de la phase dispersante.

La sédimentation ne peut pas être évitée. Par contre, d'après l'équation de Stoke, il est possible de ralentir la vitesse de sédimentation en diminuant le rayon des particules ou en augmentant la viscosité. Le broyage du principe actif ou l'ajout d'un viscosifiant sont les deux possibilités pour diminuer la vitesse de sédimentation. La quétiapine fumarate étant déjà en fine poudre, seuls les comprimés doivent être broyés. Pour les suspensions à base des comprimés, l'hydroxyéthylcellulose est ajoutée en tant que viscosifiant et agent de suspension [12]. Les suspensions étant destinées à la voie orale, elles nécessitent un édulcorant pour améliorer le goût et ainsi la compliance du patient au traitement. Par conséquent, du saccharose est ajouté aux suspensions. Cet excipient a aussi l'avantage d'augmenter la viscosité et de ce fait de diminuer la vitesse de sédimentation. D'un autre côté, les préparations contenant une phase aqueuse ont un risque de contamination bactérienne [13]. Ainsi, le sodium benzoate est additionné à la suspension en tant qu'antimicrobien. Pour les formes pharmaceutique orales, il est utilisé à une concentration entre 0.02 et 0.5% [12]. Pour faciliter la dispensation des comprimés sous forme d'une forme liquide orale, il existe des véhicules de suspension. Par exemple, la gamme Ora propose plusieurs véhicules de suspension contenant principalement différents aromatisants, conservateurs et agents de suspensions. Ces agents de suspension sont très utilisés dans les hôpitaux, surtout pour les préparations destinées aux services de pédiatrie et de

gériatrie. En effet, cette gamme propose des véhicules avec un goût sucré facilitant la compliance. Ils ont aussi l'avantage d'avoir une sédimentation lente, et d'être compatibles avec des principes actifs hydrosolubles ou non [14]. Ora-blend est un de ces agents de suspension. Ce dernier contient 50 % d'Ora-sweet qui a un pouvoir aromatisant et 50 % d'Ora-plus qui permet la suspension. La liste de tous les excipients qu'il contient est présentée en annexe 1.

Des suspensions à base d'Ora-blend seront testées avec la quétiapine et les comprimés de quétiapine. Pour un patient diabétique, il est possible de remplacer Ora-blend par Ora-blend SF. Ce dernier contient en moins le saccharose et contient un conservateur en plus, le propylparaben [14]. Par contre, pour ce travail, Ora-blend SF ne sera pas testé. En revanche, une solution à base de sorbitol sera testée pour les diabétiques. Cet excipient est utilisé dans des solutions à une concentration entre 20 et 35%. Pour toutes ces formulations, la concentration prévue de quétiapine est de 1 mg/ml pour permettre au médecin de prescrire la dose qu'il souhaite tout en facilitant son prélèvement. C'est à cette concentration que la validation est faite. Mais pour l'étude de stabilité, la concentration est augmentée à 2 mg/ml pour des raisons de quantité de produits disponible pour préparer les formulations (cf.2.7).

2.4. Méthode analytique

Dans la littérature, la quétiapine provenant de comprimé commercial est le plus souvent dosée par deux techniques : soit par chromatographie liquide, ultra performance avec une phase inverse (RP-UPLC) [15], ou haute performance (HPLC) [16], soit par l'électrophorèse capillaire [17], [18].

La méthode analytique utilisée ici est l'électrophorèse capillaire (CE), l'appareil utilisé est présenté dans la figure 1. Les avantages de cette technique sont une automatisation aisée, une grande efficacité, une séparation rapide permise par un champ électrique élevé, une faible consommation de solvants organiques, un coût faible des capillaires en comparaison aux colonnes de la chromatographie liquide, et un faible volume d'échantillon injecté, de l'ordre du nanolitre [19].



Figure 1 : Electrophorèse capillaire utilisée pendant ce travail

2.4.1. Principe

L'électrophorèse capillaire permet la séparation des analytes, soumis à un champ électrique, en fonction de leur taille et de leur charge. La différence de vitesse des molécules sous le champ électrique est appelée la séparation électrophorétique. Les molécules seront ionisées ou non par la solution d'électrolyte selon leurs pKa. Les espèces ionisées vont subir d'un côté une force électrique qui va les mener vers l'électrode du signe opposé et d'un autre côté, une force de friction, causée par la viscosité du milieu, qui va ralentir leurs vitesses. Ainsi, la vitesse de chaque ion peut être définie par l'équation suivante.

$$v = \frac{q.E}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r} \quad \text{Équation 2}$$

Avec v la vitesse de la particule, q la charge de l'ion, E le champ électrique, η la viscosité de la solution et r le rayon de l'ion.

2.4.1. Injection

Une injection hydrodynamique va permettre d'introduire l'échantillon à analyser dans le capillaire. Ce mode crée une différence de pression entre les deux extrémités du capillaire qui permet d'injecter entre 1 et 10 nl de l'échantillon. D'après la loi de Poiseuille, il est possible de calculer le débit décrit dans l'équation 3.

$$D = \Delta P \frac{\pi r^4}{8 \eta L} \quad \text{Équation 3}$$

Avec D le débit, ΔP la différence de pression, r le rayon du capillaire, η la viscosité de l'échantillon et L la longueur du capillaire.

D'après l'équation 3, le débit dépend de plusieurs paramètres, comme par exemple de la viscosité du liquide à injecter, qui peuvent le modifier d'une injection à une autre. De ce fait, un volume précis du standard interne est ajouté dans chaque échantillon pour corriger ce changement de débit. Dans ce travail, pour doser la quétiapine, le standard interne ajouté est la lidocaine. Ainsi, l'aire du pic de la quétiapine est corrigée par l'aire du pic de la lidocaine.

2.4.2. Ecoulement électro-osmotique

L'écoulement électro-osmotique est le résultat du passage de la solution d'électrolyte dans le capillaire. Dans ce travail de master, cette solution a un pH de 2.5. Ainsi, les groupes silanol Si-O- avec un pKa de 4, vont être protonés (Si-O-H), il y aura donc moins de cation à la paroi du capillaire qu'avec un pH basique, comme présenté dans la figure 2. Ainsi, le flux électro osmotique est diminué. Concrètement, cela signifie que le temps de migration des particules n'est pas accéléré par ce flux et l'intensité du pic de quétiapine risque de diminuer [20].

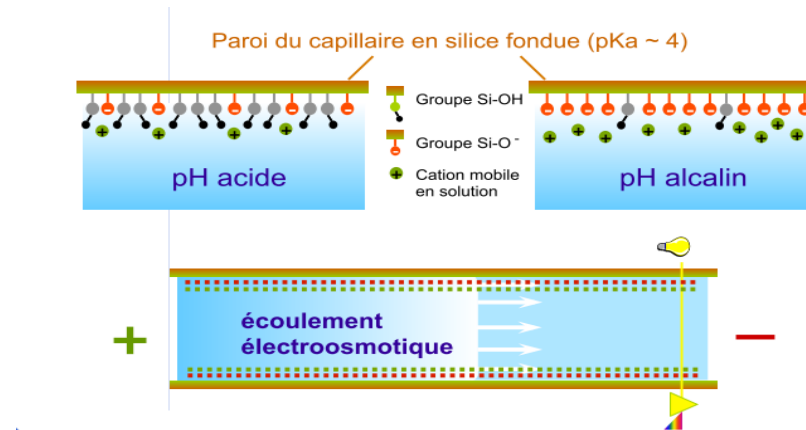


Figure 2 :Effet du pH acide sur la paroi du capillaire [19]

2.4.3. Efficacité

A partir de l'électrophérogramme obtenu après la détection UV, plusieurs paramètres électrophorétiques peuvent être mesurés. L'efficacité (N), représente la dispersion d'un pic et se calcule grâce à l'équation suivante.

$$N = \frac{\mu_e \cdot E \cdot l}{2 \cdot D} \quad \text{Équation 4}$$

où μ_e est la mobilité électrophorétique, E le champ électrique, l la longueur effective du capillaire de l'injecteur au détecteur et D le coefficient de diffusion du soluté.

L'équation 4 montre que plus la diffusion du soluté est petite plus l'efficacité est grande.

2.4.4. Résolution

Les électrophérogrammes permettent aussi de déterminer la résolution. Cette grandeur traduit la capacité du système à séparer deux composés. Si R_s est supérieur à 1.5, c'est que les composés sont séparés. L'équation 5, permet de calculer la résolution.

$$R_s = 2 \cdot \frac{t_2 - t_1}{\omega_1 \cdot \omega_2} \quad \text{Équation 5}$$

où t_1 et t_2 sont les temps de migrations des deux composés à séparer, et où ω_1 et ω_2 sont les largeurs des pics à la base.

2.4.1. Détection :

Il existe différents types de détections applicables à l'électrophorèse capillaire, comme la spectrométrie de masse, la spectrophotométrie dans l'UV et dans le visible. La quétiapine, représentée dans la figure 3 ayant des chromophores, c'est-à-dire une alternance entre des liaisons doubles et des liaisons simples, elle peut être détectée en UV. La détection se fait directement à travers le capillaire. La sensibilité dépendant de la taille du capillaire ne sera pas très élevée en comparaison à la chromatographie liquide [19].

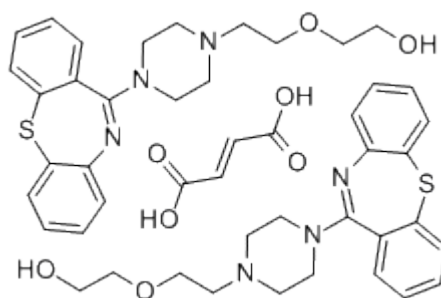


Figure 3 : Structure de la quétiapine fumarate [21]

2.5. Pré-validation

La pré-validation permet de mettre en place les éléments nécessaires à la validation. D'après la commission SFSTP, cette phase permet de définir le seuil de détection, le seuil de quantification, la préparation des solutions pour les standards [22]. Dans ce travail, la pré-validation va permettre d'ajuster la préparation des échantillons pour avoir un bon recouvrement, donc c'est surtout la préparation des échantillons et des formulations qui va être optimisée.

2.6. Validation de méthode

Dans la littérature, des méthodes de dosage de comprimés de quétiapine par l'électrophorèse capillaire ont pu être validées prouvant une bonne répétabilité, fidélité intermédiaire et une bonne exactitude de la méthode [18]. Cette validation reconforte dans le choix de la méthode analytique et donne une indication positive sur la validation à effectuer.

La conférence internationale d'harmonisation (ICH) a pour but de traduire les lois concernant la sécurité, la qualité et l'efficacité en procédures scientifiques. Par exemple, en termes de validation d'une procédure

analytique, les normes ICH donnent des recommandations pour démontrer que cette dernière est adaptée à l'usage prévu. Ces normes proposent pour la validation d'une méthode analytique, d'analyser la sélectivité, la spécificité, la fonction de réponse, la linéarité, la fidélité, la justesse, l'exactitude, la limite de détection, de quantification la sensibilité et finalement la robustesse. Au sein de ce travail, la validation est utilisée pour prouver que la stabilité peut être étudiée avec l'électrophorèse capillaire. Les critères de validation sélectionnés sont l'exactitude, la fidélité, la linéarité, la justesse, la sélectivité et la spécificité. Avant l'étude de stabilité, ces normes proposent une dégradation accélérée pour aider à déterminer les produits de dégradation et vérifier qu'ils n'interfèrent pas avec le dosage du produit non dégradé. Les conditions proposées pour la dégradation sont la température, l'humidité, l'oxydation et la photolyse. Dans le cadre de ce travail, la dégradation est initiée à différentes concentrations de bases et d'acides et à une température de 80°C pendant 1h.

2.7. Tests de stabilité

La stabilité des solutions de quétiapine avec les excipients choisis n'est pas disponible. Par contre, la solution lipophile de quétiapine fumarate a une stabilité de six mois [6]. Ceci prouve que la quétiapine peut être stable, mais elle ne réagit pas forcément de la même manière avec d'autres excipients. La stabilité de l'Ora-blend a été testé avec d'autres principes actifs et a montré une stabilité au moins de 4 mois à 25°C avec la ganciclovir et de 3 mois à 4 °C avec la tiagabine [14]. Ainsi on peut envisager une étude de stabilité dans ces conditions pour les formules contenant l'Ora-blend.

La conférence internationale d'harmonisation propose aussi des tests de stabilité pour montrer comment un produit varie en fonction du temps et des conditions environnementales. Ainsi selon les normes ICH, un test de stabilité doit être mené dans des conditions variées d'humidité, de température et de lumière. Dans ce travail de master, la stabilité est testée à deux températures, 4°C et à 25°C. Pour l'étude de stabilité, les solutions de quétiapine doivent être dans leur conditionnement final. L'idée de départ était de proposer des solutions à 1 mg/ml de quétiapine dans des bouteilles brunes de 200 ml, les protégeant de la lumière. Or pour une étude de stabilité de 6 mois, il faut 8 temps de prélèvement[23], d'après l'équation 6, il faudrait donc 3.6 l pour chaque formulation. Ce volume nécessite une grande quantité de produit, et en particulier une grande quantité d'Ora-blend qui est en rupture de stock, pour une durée indéterminée, chez le fournisseur de la pharmacie des HUG. Pour contourner ce problème, les formulations destinées à l'étude de stabilité sont conditionnées dans des bouteilles brunes de 100 ml, à une concentration de 2 mg/ml. Par conséquent, pour

chaque formule, d'après l'équation 6 il faut prévoir un volume de 1.8 l au lieu de 3.6 l. Le stock de la pharmacie des HUG contient la quantité suffisante d'Ora-blend pour ce nouveau volume.

$$\text{Volume} = (2_{\text{températures}} \cdot 8_{\text{temps de prélèvements}} + 2_{\text{bouteilles de secours}}) \cdot \text{volume d'une bouteille} \quad \text{Équation 6}$$

$$\text{Volume} = (2 \cdot 8 + 2) \cdot 100$$

$$\text{Volume} = 1.8 \text{ l}$$

3. Objectif

L'objectif premier de ce travail est de formuler différentes solutions orale de quétiapine à 2 mg/ml.

Le second objectif est de développer et valider une méthode analytique pour doser la quétiapine.

Le dernier objectif est de débiter une étude de stabilité sur les formules validées.

4. Produit et méthode

4.1. Produit

Tableau 2 : Produits utilisés pendant ce travail de master

Produits	Fournisseur	N° de lot ou charge	Ville / Pays
Quétiapine fumarate	Pharmaserv	Lot QP0040311	Stansstad / Suisse
Comprimé de quétiapine 25 mg	Sandoz®	Ch-No CYP 9103	Steinhausen / Suisse
Comprimé de quétiapine 200 mg	Sandoz®	Ch-No CYP 9104	Steinhausen / Suisse
Ora-blend	Paddock	Lot 1528017	Minneapolis / Etats-Unis
Hydroxyéthylcellulose	Hänseler AG	Charge 2011.06.0844	Herisau / Suisse
Saccharose	Hänseler AG	Charge 2011.06.0330	Herisau / Suisse
Sodium benzoate	Hänseler AG	Charge 2011.10.0749	Herisau / Suisse
Sirop simple	Hänseler AG	Charge 2013.01.1458	Herisau / Suisse
Sorbitol	Hänseler AG	Charge 2013.01.1337	Herisau / Suisse
Lidocaine hydrochloride monohydratée	Fagron	Charge 12E14-N04	Barsbüttel / Allemagne
L'acide orthophosphorique 85 %	Merck	Lot K41599163	Darmstadt / Allemagne
Trizma base	Sigma	Lot SLBB0098V	Saint-Louis / Etats-Unis
Acétonitrile	Merck	Lot 1678130312	Darmstadt / Allemagne
Sodium hydroxyde 1 mol/l	Prolabo	Lot 11K090504	Fontenay-sous-Bois / France
Sodium hydroxyde 0.1 mol/l	Merck	Lot HC133343	Darmstadt / Allemagne
Acide hydrochlorique 1 mol/l	Merck	Lot HC253654	Darmstadt / Allemagne
Acide hydrochlorique 0.1 mol/l	Merck	Lot HC140595	Darmstadt / Allemagne

4.2. Matériel

Tableau 3 : Matériel utilisé pendant ce travail de master

Matériel	Fournisseur	Numéro de l'appareil	Pays
Electrophorèse capillaire avec logiciel Chemstation	Agilent	No. DE01602808	Etats-Unis
Electrophorèse capillaire avec logiciel Chemstation	Hewlett packard	No. 3440G00464	Etats-Unis
Densimètre	Anton paar	No. 81163816	Australia
Pompe Baxa	Baxa	No. 94920	Etats-Unis

4.3. Méthode

4.3.1. Préparation des formulations

❖ Préparation au volume

Le tableau 4 présente l'ensemble des formules testées. Toutes les formules correspondent à un volume de 50 ml. En annexes 2 les calculs définissant le poids de chaque excipient sont présentés.

Tableau 4 : Liste des formules et leurs compositions.

Substances	Formule 1	Formule 2	Formule 3	Formule 4	Formule 5	Formule 6	Formule 7	Formule 8
Quétiapine fumarate	57.5 mg	-	-	57.5 mg	57.5 mg	-	57.5 mg	-
Ora-blend	ad 50 ml	ad 50 ml	-	-	-	-	-	-
Quétiapine Sandoz® 25	-	2 Comprimés : 50 mg	2 Comprimés : 50 mg	-	-	2 Comprimés : 50 mg	-	2 Comprimés : 50 mg
Sorbitol	-	-	-	-	-	-	17.5 g	17.5 g
Saccharose	-	-	15 g	-	15 g	15 g	-	-
Hydroxyethyl-cellulose	-	-	0.20 g	-	0.75 g	0.75 g	-	-
Sodium Benzoate	-	-	0.25 g	-	0.25 g	0.25 g	0.25 g	0.25 g
Sirop Simple	-	-	-	33.5 g	-	-	-	-
Eau	-	-	Ad 50 ml	Ad 50 ml	Ad 50 ml	Ad 50 ml	Ad 50 ml	Ad 50 ml

❖ Préparation au poids

Les formules 1 à 4 sont sélectionnées après la pré-validation (cf. 5.1.). Ces formules sont préparées au poids pour la validation. Pour cela, la masse volumique des 4 formules est mesurée et présentée dans l'annexe 3 ainsi qu'un exemple de calcul du poids nécessaire pour un équivalent de 50 ml de la formule 4. Le tableau 5 présente la masse volumique de chaque formule.

Tableau 5 : Densité des formules 1 à 4

Formule	Densité [g/ml]
1	1.1417
2	1.1412
3	1.1156
4	1.1601

Le tableau 6 présente les 4 formules avec leurs excipients et le poids équivalent à un volume de 50 ml. Chacune des formulations est agitée pendant 1h environ.

Tableau 6 : Formulation préparée au poids

Substances	Formule 1	Formule 2	Formule 3	Formule 4
Quétiapine fumarate	57.5 mg	-	-	57.5 mg
Orablend®	ad 57.09 g	ad 57.06 g	-	-
Quétiapine Sandoz® 25	-	2 Comprimés : 50 mg	2 Comprimés : 50 mg	-
Saccharose	-	-	15 g	-
Hydroxyethyl-cellulose	-	-	0.20 g	-
Sodium Benzoate	-	-	0.25 g	-
Sirop Simple	-	-	-	33.5 g
Eau	-	-	Ad 55.78 g	Ad 58.01 g

❖ Préparation des formulations pour l'étude de stabilité

Pour l'étude de stabilité, les formulations sont toujours préparées au poids mais à une concentration de 2 mg/ml de quétiapine. Les comprimés utilisés sont les comprimés Sandoz® 200mg. Le conservateur est aussi diminué à une concentration de 0.1 % au lieu de 0.5 % pour diminuer la quantité de cet excipient tout en restant dans sa concentration active qui est entre 0.02 et 0.5 % [12]. Le tableau 7 présente la quantité nécessaire pour chaque produit lors de l'étude de stabilité. La figure 4 dévoile le conditionnement final des 4 formulations validées destinées à l'étude de stabilité.

Tableau 7: Quantité nécessaire pour chaque produit pour un volume total de 1.8 L

Substances	Formule 1	Formule 2	Formule 3	Formule 4
Quétiapine fumarate	4.15g			4.15 g
Orabrend®	2.0551 kg	2.0542 kg		-
Quétiapine Sandoz® 200	-	18 Comprimés Sandoz à 200 mg	18 Comprimés Sandoz à 200 mg	-
Saccharose	-	-	540 g	-
Hydroxyethyl-cellulose	-	-	7.2 g	-
Sodium Benzoate	-	-	1.8 g	-
Sirop Simple	-	-	-	1.206 kg
Eau	-	-	2.0080 kg	2.0881 kg



Figure 4 : Les 4 formulations validées dans leur conditionnement final pour l'étude de stabilité

4.3.2. *Echantillon pour le dosage à l'électrophorèse capillaire*

Pour le dosage, les différents échantillons, le capillaire de 50 μm de diamètre interne, de 375 μm de diamètre externe et de 64.5 mm de longueur est d'abord pré-conditionné pendant 3 min avec la solution d'électrolyte. L'injection se fait en 10 secondes avec une pression de 40 mbar puis la solution d'électrolyte est injectée pendant 30 secondes avec une pression de 40 mbar aussi.

Les capillaires utilisés sont en silice couverts d'une gaine de polyimide qui augmente la souplesse de ce dernier. A 8.5 mm la gaine de polyimide est brûlée afin d'obtenir la fenêtre de détection. L'annexe 4 présente le protocole d'utilisation de la CE.

❖ Préparation du tampon électrophorétique : phosphate Tris 50mM pH 2.5 :

340 μ L d'acide orthophosphorique à 85 % ad 100ml d'eau distillée. Ajuster le pH à 2.5 avec une solution Tris 1M. Introduire 4 mL d'acétonitrile, ajouter le tampon ajusté à un pH de 2.5 précité au trait de jauge de 20 mL.

❖ Préparation du standard interne Lidocaine 1 mg/ml :

50 mg de lidocaine chlorhydrate dans 50 ml d'eau millipore.

❖ Préparation de la solution mère de quétiapine 1 mg/ml pour les STD :

Dissoudre 23.02 mg quétiapine fumarate dans 20 ml d'un mélange eau / acétonitrile (50 : 50)

❖ Préparation des échantillons au volume

Pour avoir une bonne détection en CE, on souhaite avoir une concentration de 0.2 mg/ml de quétiapine et de 0.2 mg/ml de lidocaine dans chaque échantillon. Ainsi, dans un ballon de 20 ml, 4 ml de la solution mère de lidocaine et 4 ml de la solution mère de quétiapine sont ajoutés pour la préparation de la solution standard. L'eau millipore est ajoutée jusqu'au trait de jauge. La même préparation est refaite sans l'ajout de la lidocaine.

De la même manière, les formulations à tester sont préparées et la solution mère de quétiapine est remplacée par 4 ml d'une des formulations à évaluer. Une fois les échantillons préparés, ils sont disposés dans des vials destinés à l'électrophorèse capillaire.

❖ Préparation des échantillons au poids

La préparation de la solution standard est la même que lors de la préparation au volume. Par contre, pour les formulations au lieu de prélever 4 ml l'équivalent massique est pesé. L'équivalent massique est calculé à partir de la densité présentée dans le tableau 5.

❖ Préparation des échantillons pour la validation

Pour la validation, 3 séries indépendantes sont préparées. Chaque série se compose de 2 solutions standard et chacune est préparée à 3 concentrations 80, 100 et 120 % et de 4 contrôles qualité (QC). Les contrôles qualités sont faits à partir des formulations. Pour chaque QC, la formule est préparée de nouveau. Le tableau 8 présente la préparation d'une série de la formulation 1. Le poids exact pesé pour chaque échantillon et le poids exact pesé pour préparer les formulations pour ces QC sont présentés en annexe 5.

Tableau 8 : Préparation des STD/QC de la formule 1:

Solutions	Quétiapine 1 mg/ml	Lidocaine 1 mg/ml	Eau : acétonitrile (50 : 50)
STD1 80 %	3.2 ml	4 ml	Ad 20 ml
STD1 100 %	4.0 ml	4 ml	Ad 20 ml
STD1 120 %	4.8 ml	4 ml	Ad 20 ml
STD2 80 %	3.2 ml	4 ml	Ad 20 ml
STD2 100 %	4.0 ml	4 ml	Ad 20 ml
STD2 120 %	4.8 ml	4 ml	Ad 20 ml
QC1 80 %	3,653 mg	4 ml	Ad 20 ml
QC1 100%	4,567 mg	4 ml	Ad 20 ml
QC1 120 %	5,480 mg	4 ml	Ad 20 ml
QC2 80 %	3,653 mg	4 ml	Ad 20 ml
QC2 100%	4,567 mg	4 ml	Ad 20 ml
QC2 120 %	5,480 mg	4 ml	Ad 20 ml
QC3 80 %	3,653 mg	4 ml	Ad 20 ml
QC3 100%	4,567 mg	4 ml	Ad 20 ml
QC3 120 %	5,480 mg	4 ml	Ad 20 ml
QC4 80 %	3,653 mg	4 ml	Ad 20 ml
QC4 100%	4,567 mg	4 ml	Ad 20 ml
QC4 120 %	5,480 mg	4 ml	Ad 20 ml

❖ Dégradation accélérée

La dégradation accélérée est faite d'après le guide méthodologique de stabilité [23] est présentée dans le tableau 9.

Tableau 9: Méthode de dégradation forcée par acide, base et chaleur

Solution n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
SMQ en ml	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1
HCL 0.1 N en ml	1				NaOH 0.1 N en ml		1					
HCL 0.5 N en ml		1			NaOH 0.5 N en ml		1					
HCL 1 N en ml			1	1	NaOH 1 N en ml			1	1			
Lidocaine										1		1
Chauffer à 80 ° C pendant 1 heure puis neutraliser avec :											Pas de chauffage	
NaOH 0.1 N en ml	1				HCL 0.1 N en ml		1					
NaOH 0.5 N en ml		1			HCL 0.5 N en ml			1				
NaOH 1 N en ml			1	1	HCL 1 N en ml				1	1		
Phase mobile en ml	2	2	2	3	2	2	2	3	4	3	4	3

SMQ est la solution mère de quétiapine à dégrader.

❖ Etude de stabilité

Pour l'étude de stabilité, une solution standard est préparée à trois concentrations 80, 100 et 120 % pour faire la droite de calibration. Les échantillons sont préparés au poids, les masses pesées sont présentés en annexe 6. Les analyses sont à effectuer en triplicata sur les bouteilles brunes à 100 ml avec adaptateur blanc pour le prélèvement avec les seringues baxa et avec les bouchons jaune, à chaque temps (T) :

- ❖ Détermination de la teneur en quétiapine d'une bouteille à 25 °C.
- ❖ Détermination de la teneur en quétiapine d'une bouteille au frigo à 4°C

Les intervalles de prélèvement pour l'étude de stabilité sont définis par le guide méthodologique des études de stabilité.

- ❖ T = 0
- ❖ T = 4 Jours
- ❖ T = 7 Jours
- ❖ T = 15 Jours
- ❖ T = 30 Jours
- ❖ T = 2 mois
- ❖ T = 3 mois
- ❖ T = 6 mois

Le schéma de fabrication des 4 premières formules qui vont être validées et de leurs dosages est présenté en annexe 7.

5. Résultats et discussion

5.1. Préparation des formulations et premiers tests.

Dans la phase de formulation, il y a plusieurs aspects dont il faut tenir compte. Le premier critère, c'est la difficulté de la préparation. Les formulations avec Ora-blend (formule 1 et 2) et celle avec le sirop simple (formule 4) sont les plus faciles et rapides à préparer. La formulation 2 a une étape en plus des formules 1 et 3 qui est le broyage du comprimé. La formulation avec la cellulose (formule 3) est plus difficile à préparer. En effet, lors de l'ajout de la cellulose, l'agitation doit être continue et assez rapide pour que la cellulose gonfle de manière non homogène. Cette préparation est aussi celle qui contient le plus d'excipients, elle prend donc plus de temps lors de la préparation.

Un autre critère, c'est le nombre d'excipients. La quétiapine étant légèrement soluble dans l'eau, l'augmentation des excipients risque de diminuer sa solubilité. Par exemple l'utilisation des comprimés à la place de la poudre de quétiapine peut modifier la solubilité. Pour le patient, moins il y a d'excipients, moins il y a de risques d'allergie avec un des composants. Les formulations 1 et 2 contiennent le plus d'excipients susceptibles d'être allergènes.

L'autre critère important est le test organoleptique qui est utile en vue du développement d'une solution orale. En effet, le goût, l'odeur et l'apparence sont les premiers aspects qui influencent la prise du médicament par le patient. Les formules 7 et 8 ayant une odeur très marquée et désagréable ne sont pas adaptées à l'usage de la solution, et il a été décidé de ne pas les étudier par la suite. Ces formules ont l'avantage de pouvoir être administrées à des personnes diabétiques mais pour ces patients Ora-blendSF peut substituer l'Ora-blend. Cet agent de suspension n'est pas étudié dans ce travail étant donné que les demandes de faible dose de quétiapine pour les diabétiques n'est pas majoritaire. Les formules 5 et 6 sont très visqueuses et de ce fait difficiles à prélever. Pour cette raison, ces formules ne sont pas retenues non plus pour la suite du développement mais sont ajustées. Ainsi, la formule 3, contient les mêmes excipients que la formule 5 avec une concentration inférieure d'agent viscosifiant.

Pour les formules 1 à 6, un dosage est effectué. Le tableau 10 présente les formules préparées au volume et les échantillons préparés au volume. Les résultats sont donnés en % de recouvrement par rapport à une solution standard. L'annexe 8 présente les résultats des électrophérogrammes et les exemples de calculs pour le recouvrement.

Tableau 10 : Recouvrement des formulations 1 à 6 préparées au volume

Formulation 1 [%]	Formulation 2 [%]	Formulation 3 [%]	Formulation 4 [%]	Formulation 5 [%]	Formulation 6 [%]
92	92	98	108	65	68

Le tableau 11 résume les résultats du dosage des formulations 1 à 4 préparés au volume mais dont les échantillons pour le dosage sont préparés au poids.

Tableau 11 Recouvrement des formulations 1 à 4 préparé au poids

Formulation 1 [%]	Formulation 2 [%]	Formulation 3 [%]	Formulation 4 [%]
101	105	105	106

D'après les tableaux 10 et 11, une amélioration du recouvrement est remarquée pour les formules 1, 2 et 4. En effet dans les 3 cas la teneur en quétiapine des formulations s'approche des 100 % par rapport à la teneur de la solution standard. Pour la formulation 3, la préparation de la formulation au volume propose déjà un bon recouvrement.

En résumé, la formule 4 constitue le meilleur choix à ce stade, avec un recouvrement de 106 %, une préparation facile et un gout sucré. La formulation 4 est aussi la seule à ne pas être une suspension, toutes les autres formulations étant des suspensions avec une sédimentation plus ou moins rapide nécessitant une forte agitation avant utilisation. La formule 1, a un gout tout autant sucré, avec une odeur parfumée en plus, mais cette préparation contient plus d'excipients que la formule 4. La formule 2, à la différence de la formule 1, est préparée à partir des comprimés. Cette formule est nécessaire dans le cas où la quétiapine fumarate ne serait pas disponible, mais il est important de bien broyer le comprimé pour assurer l'homogénéité de la préparation et diminuer la vitesse de sédimentation. La formule 3 est la moins bonne à cause de la difficulté lors de la préparation. Le recouvrement des formules 1, 2 et 4 est amélioré en préparant les échantillons au poids plutôt qu'au volume.

5.2. Pré-validation

Les premiers tests montrent que les meilleures formulations sont les formulations 1 à 4. Ces 4 formules vont être étudiées plus en détail. La pré-validation va permettre d'améliorer le recouvrement de ces formulations. Etant donné que la préparation des échantillons au poids a amélioré les résultats pour 3 formulations, les formulations seront aussi préparées selon cette méthode gravimétrique pour améliorer encore plus le recouvrement. Pour étudier la reproductibilité et l'homogénéité, chaque formulation est préparée en triplicata et chaque triplicata est dosé 3 fois. L'ensemble des résultats sont présentés en annexe 9. Le résumé des résultats obtenu est présenté dans le tableau 12.

Tableau 12 : Résultats de la reproductibilité et de l'homogénéité des formules 1 à 4

	Analyse après 24h	Analyse le jour même	Analyse le jour même	Analyse le jour même
	Formule 1 [%]	Formule 2 [%]	Formule 3 [%]	Formule 4 [%]
Essai 1	91	97	94	99
	86	93	95	98
	89	93	99	98
Essai 2	86	101	102	99
	86	102	101	97
	85	98	99	98
Essai 3	84	103	89	99
	83	108	89	99
	84	103	90	102

Le tableau 13 présente les calculs statistiques des trois essais d'une formulation et de la moyenne des 3 essais.

Tableau 13 : Résultats statistique de la reproductibilité et de l'homogénéité des formules 1 à 4

		Formule 1 [%]	Formule 2 [%]	Formule 3 [%]	Formule 4 [%]
Essai 1	Moyenne [%]	88,7	94,3	96,0	98,3
	Ecart type	2,5	2,3	2,6	0,6
	Intervalle de confiance	6,25	5,74	6,57	1,43
	CV [%]	2,8	2,4	2,8	0,6
Essai 2	Moyenne [%]	85,7	100,3	100,7	98,0
	Ecart type	0,6	2,1	1,5	1,0
	Intervalle de confiance	1,43	5,17	3,79	2,48
	CV [%]	0,7	2,1	1,5	1,0
Essai 3	Moyenne [%]	83,7	104,7	89,3	100,0
	Ecart type	0,6	2,9	0,6	1,7
	Intervalle de confiance	1,43	7,17	1,43	4,30
	CV [%]	0,7	2,8	0,6	1,7
	Moyenne [%]	86	100	95	99
	Ecart type	2,5	5,0	5,2	1,4
	Intervalle de confiance	1,96	3,82	3,98	1,07
	CV [%]	3,0	5,0	5,4	1,4

Les formules 2, 3 et 4 ont une moyenne respectivement de 100, 95 et 99 %. Ces dernières présentent un bon recouvrement. Pour la formule 2, le CV est de 2.4 % pour l'essai 1, 2.1 % pour l'essai 2 et 2.8 % pour l'essai 3. Le coefficient de variation (CV) représente la dispersion des résultats ; plus le CV est petit, plus les résultats sont précis. Le CV moyen pour les 3 essais est de 5 % ce qui est supérieur au CV au sein d'un même essai, cela veut dire que la précision est meilleure lors d'un même essai que lors de différents essais. Ainsi, l'homogénéité de la formulation, représenté par un essai est bonne mais la reproductibilité, représentant la comparaison entre chaque essai est moins bonne. La reproductibilité peut être faussée lors de la préparation d'une formulation, par exemple si le temps d'homogénéisation n'est pas le même entre chaque essai.

Pour la formulation 1 on observe une bonne homogénéisation avec un CV de 2.8 %, 0.7 % et 0.7 % pour les 3 essais et une bonne reproductibilité avec un CV de 3 %. Par contre, le résultat n'est pas exact. En effet la concentration de la quétiapine a une moyenne de 86 %. Etant donné que l'erreur apparait dans les trois répétitions, il y a donc une erreur systématique. Les échantillons sont analysés après 24h donc il se pourrait que la quétiapine dans les formulations ou dans la solution standard ne soit pas assez solubilisé dans l'eau.

Etant donné que la solubilité dans l'eau est difficile, il faudrait préparer les échantillons avec de l'eau et de l'acétonitrile par la suite pour augmenter la solubilité et améliorer le recouvrement.

Finalement la pré-validation a permis d'améliorer la préparation des échantillons en préparant au poids les formules et les échantillons pour la CE. Par ailleurs, il faut préparer les échantillons en diluant les formulations dans un mélange eau/acétonitrile.

5.3. Validation

La validation de chaque formulation se fait sur 3 jours. Les standards sont faits en double à une concentration de 80, 100 et 120%. Les critères qui seront étudiés sont l'exactitude, la fidélité, justesse, la spécificité et la linéarité et sont présentés dans le tableau 14, 15 et les figures 5 à 8. Les résultats détaillés des 4 formules sont données en annexe 10, 11, 12 et 13. L'annexe 11 présente également les exemples de calcul.

Tableau 14 : Résultats de la validation des formules 1 à 4 en termes de justesse, de reproductibilité et de fidélité

	Concentration	Justesse	CVr	Fidélité
Formule 1	80 %	100%	1,6%	1,5%
	100 %	100%	1,0%	1,3%
	120 %	101%	1,7%	1,7%
Formule 2	80 %	101%	1,3%	2,0%
	100 %	101%	1,2%	1,2%
	120 %	100%	1,5%	2,1%
Formule 3	80 %	101%	0,9%	1,1%
	100 %	100%	1,1%	1,1%
	120 %	100%	1,1%	1,5%
Formule 4	80 %	99%	1,0%	1,2%
	100 %	100%	1,6%	1,6%
	120 %	100%	1,5%	1,9%

5.3.1. *Fidélité*

La fidélité regroupe plusieurs aspects : la fidélité intermédiaire, la robustesse et la répétabilité. La robustesse est la capacité de la méthode à donner un même résultat malgré une variation, comme par exemple une variation intrer-laboratoire [15]. La robustesse n'a pas été testée. En effet, la validation permet de démontrer que la méthode utilisée peut être utilisée pour des tests de stabilité, or ses tests de stabilité sont effectués dans un même laboratoire sous les mêmes conditions.

D'après la commission SFSTP, la répétabilité et la fidélité intermédiaire sont conformes si le CV est inférieur à 3 %. Pour les 3 concentrations, on observe que le CVr est inférieur à 3%, ainsi la répétabilité c'est-à-dire l'homogénéité lors du dosage sur des mesure faites le même jour est valide. Il en est de même pour la fidélité intermédiaire et donc la fidélité sur les dosages fait sur 3 jours. Et ceci est valable pour les 4 formules.

5.3.1. *Justesse*

La justesse, d'après la commission SFSTP, doit être comprise entre 95-105% [22]. La justesse de toutes les formulations est comprise dans cet intervalle donc la validation confirme qu'avec cette méthode les résultats donnés sont justes.

D'un autre côté, la justesse de la formule 1 est proche des 100 %. Ceci confirme que lors de la pré-validation, la quétiapine dans la solution standard n'était pas bien diluée ce qui a conduit à une teneur supérieur de cette solution. Or les teneurs des formules sont comparées à la solution standard et ainsi leurs recouvrements avaient une moyenne basse de 86 %. La dilution de la quétiapine dans un mélange eau/acétonitrile a permis une meilleure solubilisation du principe actif dans la solution standard.

5.3.2. *Linéarité*

La linéarité est traduite par le coefficient de régression de la droite de calibration. La droite de calibration est faite à partir des solutions standards à une concentration de 80, 100 et 120%. D'après la commission SFSTP[22] le R^2 doit être au moins supérieur à 0.9900. Mais dans le laboratoire de contrôle-qualité de la Pharmacie des HUG, le R^2 doit être supérieur à 0.9950. Pour les 3 séries et les 4 formulations le R^2 est supérieur à cette valeur. La linéarité est donc suffisante et permet d'utiliser la droite de calibration afin de déterminer la concentration des échantillons.

Tableau 15 : Résultats de la validation en termes de linéarité

		Jour 1	Jour 2	Jour 3
Formule 1	R^2	0,9989	0,9964	0,9963
Formule 2	R^2	0,9980	0,9997	0,9961
Formule 3	R^2	0,9980	0,9997	0,9961
Formule 4	R^2	0,9989	0,9964	0,9963

5.3.1. Exactitude

L'exactitude reflète le rapprochement entre la vraie valeur et le résultat obtenu. Les figures 5 à 8 sont obtenues à partir de la justesse et de la fidélité. Les valeurs doivent se trouver entre 95 et 105 %. Toutes les formulations ont leurs profils d'exactitudes entre cet intervalle, c'est-à-dire que les valeurs sont exactes et précises. Si on dépasse la zone encadrée, il n'est pas possible de quantifier l'échantillon avec une exactitude connue. Ainsi, pour les 4 formules, le résultat sera juste 95 fois sur 100.

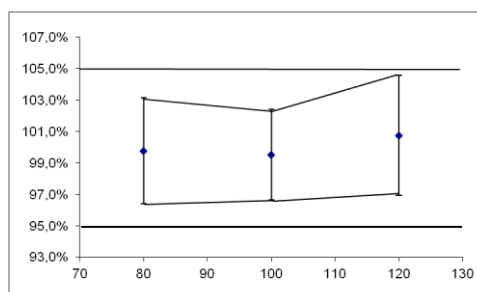


Figure 5 : Profil d'exactitude de la formule 1

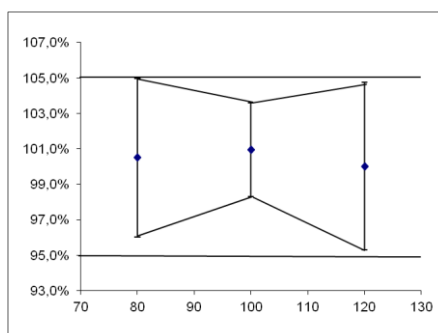


Figure 6 : Profil d'exactitude de la formule 2

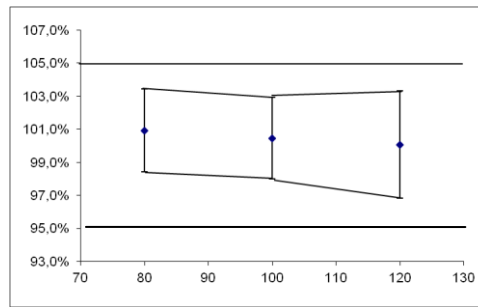


Figure 7 : Profil d'exactitude de la formule 3

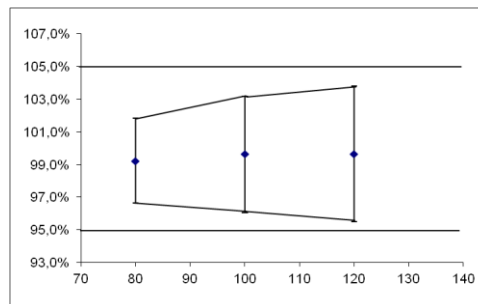


Figure 8 : Profil d'exactitude de la formule 4

5.3.2. La spécificité/ la sélectivité

Pour tester la spécificité, il est recommandé d'après les normes ICH de faire un test de dégradation forcée. L'ensemble des électrophérogrammes de la dégradation accélérée sont présentés en annexe 14. La figure 9 présente l'électrophérogramme de la dégradation forcée par l'acide HCl à la concentration la plus élevée de 1 N. Le pic représente la quétiapine dont le temps de migration est de 7.576 min (ce même pic est zoomé au milieu de la figure). Il n'y a pas de pic de dégradation visible sur l'électrophérogramme.

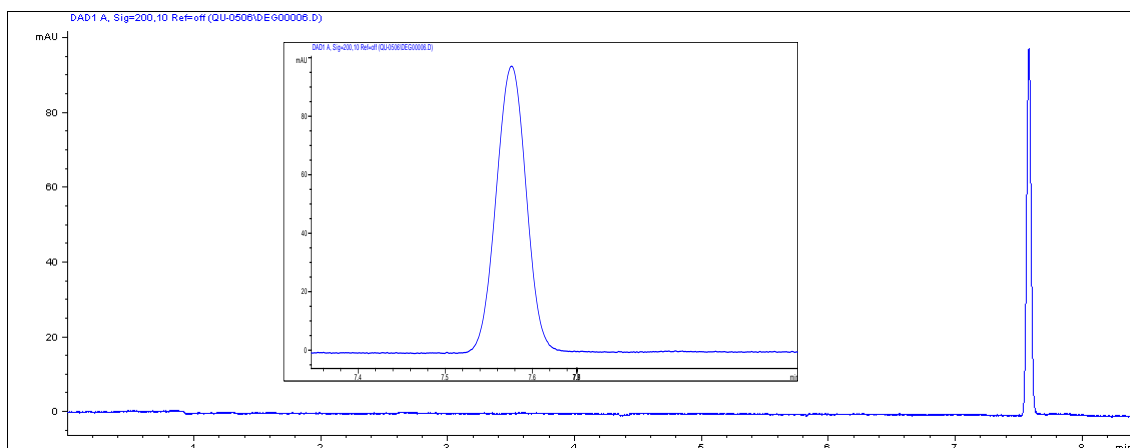


Figure 9 : Electrophérogramme de la dégradation par l'acide HCl 1 N à 200 nm

La figure 10 présente l'électrophérogramme de la quétiapine dégradée par la base NaOH à une concentration de 0.1 N. Il n'y a pas de pic de dégradation. Le temps de rétention de la quétiapine est de 8.056.

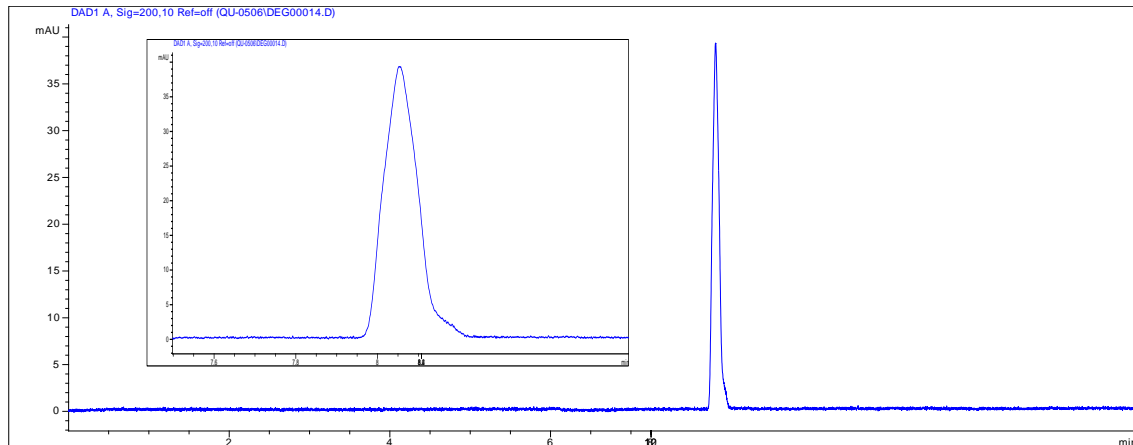


Figure 10 : Electrophérogramme de la dégradation par la base NaOH 1 N à 200 nm

L'ensemble de l'étude de dégradation accélérée ne montre aucune dégradation de la quétiapine dans ces conditions. La détection est faite à 200 nm et 195 nm.

La dégradation accélérée a pour but d'accélérer l'apparition de produits de dégradation dans les échantillons. Ainsi, il est possible de vérifier que la méthode peut distinguer la quétiapine de ces interférents. Les électrophérogrammes présentant les résultats de ce test ne dévoilent aucun pic de dégradation. Les spectres UV des pics, présentés en annexe 14, sont similaires entre les échantillons dégradés et les échantillons non dégradés ce qui prouve que le pic de quétiapine ne coïncide pas avec un pic d'un produit de dégradation. Ce qu'on peut conclure, c'est que soit la quétiapine est dégradée et les produits de dégradation n'interfèrent pas dans le dosage de la quétiapine, de ce fait la méthode est spécifique, soit que la quétiapine n'est pas dégradée et donc elle présente une bonne stabilité.

D'un autre côté, la sélectivité peut être étudiée en analysant la résolution entre la quétiapine et la lidocaine. D'après la commission SFSTP, la résolution doit être supérieure à 1.5 pour que la méthode soit sélective. Or d'après l'annexe 15, la résolution calculée par le logiciel Chemstation est de 12.92. Ainsi, la sélectivité de la méthode est bonne.

Finalement, en terme de fidélité, de justesse, d'exactitude, de linéarité, de spécificité et de sélectivité, la méthode peut être utilisée afin d'évaluer la stabilité des formules 1 à 4.

5.4. Stabilité

La stabilité est testée sur les 4 formulations conservées à température ambiante (25°C) et au frigo (4°C). Le protocole est tiré du guide méthodologique des études de stabilité des préparations, qui a été adapté en fonction des jours ouvrables. Le t0 n'a pas été concluant étant donné que le capillaire a cassé. Les résultats détaillés de la stabilité sont présentés en annexe 16. Le tableau 16 présente les moyennes des teneurs de chaque formulation à chaque temps de prélèvement effectué.

Tableau 16 : Recouvrement en % en comparaison à la solution standard préparé le jour même

	Stabilité T4 [%]		Stabilité T7 [%]		Stabilité T14 [%]	
	25°C	4°C	25°C	4°C	25°C	4°C
Formule 1	100	100	100	100	100	102
Formule 2	100	100	100	105	102	105
Formule 3	100	100	104	105	102	104
Formule 4	100	100	101	98	100	91

D'après le tableau 16, la formule 4 à T14, montre une faible teneur en quétiapine lorsqu'elle est conservée au frigo. Il est possible que ce résultat soit dû à un début de dégradation ou simplement à un problème lors de la préparation des échantillons. En effet, les formules sortant du frigo sont laissées à température ambiante 1 à 2 heures, si cette formule n'est pas restée assez longtemps à température ambiante, son contenu n'est pas forcément homogène. Dans tout les cas, les prochains prélèvements dévoileront si l'erreur vient de la préparation ou si elle annonce un début de dégradation.

Par contre, les autres formules montrent une stabilité aux deux températures.

6. Conclusion

Pour répondre au besoin des services de gériatrie, 4 formulations de quétiapine à 2 mg/ml ont été développées. Les formules 1 et 2 à base d'Ora-blend ont l'avantage d'être faciles à préparer, d'avoir un goût sucré et une odeur agréable. La formule à base de quétiapine Sandoz et de cellulose a aussi l'avantage d'avoir un goût sucré, mais sa préparation est difficile. Finalement, la formule avec de la quétiapine fumarate et du sirop et très facile à préparer, elle a un goût tout aussi sucré et a l'avantage d'être une solution et donc de ne pas sédimenter contrairement aux 3 autres formules.

La validation de la méthode analytique permet l'utilisation de cette méthode pour l'étude de stabilité en assurant des résultats justes et précis.

Les 4 formules sont stables à 25°C et à 4°C pendant au moins 14 jours et l'étude sera poursuivie après la fin de la période dédiée à ce travail de recherche.

Par la suite si les formulations montrent toutes une bonne stabilité sur les 6 mois, on peut éventuellement les tester d'un point de vue microbiologique afin d'étudier la stabilité des formulations une fois le flacon ouvert.

7. Bibliographie

- [1] C. Craig, « Profils d'utilisation d'antipsychotiques en conditions réelles dans la population de personnes âgées démentes vivant à domicile : impact des interventions de communication de risque », juill. 2012.
- [2] A. McKean et E. Monasterio, « Off-label use of atypical antipsychotics: cause for concern? », *Cns Drugs*, vol. 26, n° 5, p. 383-390, mai 2012.
- [3] N. Khammassi, A. Ben Mansour, H. Abdelhedi, et O. Cherif, « Les effets indésirables des psychotropes chez le sujet âgé : étude rétrospective de 35 cas », *Ann. Médico-Psychol. Rev. Psychiatr.*, vol. 170, n° 4, p. 251-255, mai 2012.
- [4] M. Fodil, A. Fillette, et C. Trivalle, « Considérations portant sur l'écrasement des comprimés en gériatrie », *Npg Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie*, vol. 13, n° 73, p. 35-40, févr. 2013.
- [5] «Comprimé : Couper ou Ecraser ». [En ligne]. Disponible sur : http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/tab_couper_ecraser.pdf [Consulté le: 30-mai-2013].
- [6] L. Allen, « Quetiapine Fumarate 40-mg/mL Nonaqueous oral Suspension », *Int. J. Pharm. Compd.*, vol. 15, n° 4, p. 342, août 2011.
- [7] « Information sur le médicament ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.swissmedicinfo.ch/Accept.aspx?ReturnUrl=%2f>. [Consulté le: 30-mai-2013].
- [8] L. Patteet, M. Morrens, K. E. Maudens, P. Niemegeers, B. Sabbe, et H. Neels, « Therapeutic drug monitoring of common antipsychotics », *Ther. Drug Monit.*, vol. 34, n° 6, p. 629-651, déc. 2012.
- [9] « cytp450pgp.pdf ». [En ligne]. Disponible sur : http://pharmacoclin.hug-ge.ch/_library/pdf/cytp450pgp.pdf [Consulté le: 30-mai-2013].
- [10] « Seroquel XR Product Information ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.medicines.org.au/files/appserxr.pdf> [Consulté le: 30-mai-2013].
- [11] P. Wehrlé, *Pharmacie galénique Formulation Et Technologie Pharmaceutique*, 2ème éd. France, 2012.
- [12] R. Rowe et P. Sheskey, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5ème éd. Pharmaceutical Press, 2006.
- [13] A. Le Hir, J.-C. Chaumeil, et D. Brossard, *Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 9ème éd. France: Masson, 2009.
- [14] « Fagron - Gamme Ora ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.fagron.fr/fr/46189>. [Consulté le: 07-juin-2013].

- [15] R. K. Trivedi et M. C. Patel, « Development and validation of a stability indicating RP-UPLC method for determination of quetiapine in pharmaceutical dosage form », *Sci. Pharm.*, vol. 79, n° 1, p. 97-111, mars 2011.
- [16] M. Pant, « Development and validation of assay method for estimation of quetiapine fumarate by RP-HPLC », *Int. J. Pharm. Life Sci.*, vol. 3, n° 7, p. 1803-1804, juill. 2012.
- [17] S. Hillaert, L. Snoeck, et W. Van den Bossche, « Optimization and validation of a capillary zone electrophoretic method for the simultaneous analysis of four atypical antipsychotics », *J. Chromatogr. A*, vol. 1033, n° 2, p. 357-362, avr. 2004.
- [18] V. Pucci, R. Mandrioli, A. Ferranti, S. Furlanetto, et M. Augusta Raggi, « Quality control of commercial tablets containing the novel antipsychotic quetiapine », *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 32, n° 4-5, p. 1037-1044, août 2003.
- [19] S. Rudaz, « Electrophorèse capillaire », Université de Genève, Genève, 2012.
- [20] G. Garrido, C. Ràfols, et E. Bosch, « Acidity constants in methanol/water mixtures of polycarboxylic acids used in drug salt preparations: Potentiometric determination of aqueous pKa values of quetiapine formulated as hemifumarate », *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 28, n° 1-2, p. 118-127, mai 2006.
- [21] « Quetiapine fumarate | 111974-72-2 ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB9270451.htm. [Consulté le: 09-juin-2013].
- [22] B. Boulanger, E. Chapuzet, P. Chiap, et N. Cohen, « Validation des procédures analytiques quantitatives, Harmonisation des démarches », *Comm. Sfstp Stp Pharma Prat.*, vol. 13, n° 3, p. 101-136, juin 2003.
- [23] V. Sautou, D. Brossard, et S. Fleury-Souverain, « Guide méthodologique des études de stabilité des préparations », *Société Française de Pharmacie Clinique, Groupe d'Evaluation et de recherche sur la protection*, avr-2013.

8. Annexes

Annexe 1 : Liste des excipients.....	33
Annexe 2 : Exemple de calcul des préparations des formulations	34
Annexe 3 : Densité	36
Annexe 4 : Utilisation de l'électrophorèse capillaire	38
Annexe 5 : Pesées exactes pour la préparation d'échantillon des formules 1 à 4.	39
Annexe 6 : Masses pesées pour les études de stabilité.....	42
Annexe 7 : Schéma de fabrication et de dosage	43
Annexe 8 : Premiers tests	44
Annexe 9 : Pré-validation.....	48
Annexe 10 :Validation de la formule 1	52
Annexe 11: Résultats de la validation de la formule 2 et exemple de calculs	53
Annexe 12 : Validation de la formule 3	59
Annexe 13 :Validation de la formule 4	60
Annexe 14 : Les électrophérogrammes de la dégradation forcée.	61
Annexe 15 : Exemple de rapport de la Chemstation	70
Annexe 16 : Test de stabilité	71

Annexe 1 : Liste des excipients

Orabland® :

Purified Water, sucrose, glycerin, sorbitol, flavoring, microcrystalline cellulose, carboxymethylcellulose sodium, xanthan gum, carrageenan, citric acid and sodium phosphate as buffers, simethicone as an antifoaming agent. Preserved with methylparaben and potassium sorbate.

Quétiapine sandoz®

Noyau du comprimé :

Hydrogénophosphate calcique dihydraté, Cellulose microcristalline, Lactose monohydraté, Stéarate de magnésium, Povidone (K 29/32), Silice colloïdale hydratée, Glycolate d'amidon sodique, type A

Enrobage du comprimé:

Hypromellose, Lactose monohydraté, Macrogol 4000, Dioxyde de titane (E171), Oxyde de fer rouge (E172), Oxyde de fer jaune (E172) [1]

[1] http://www.hexal-elements.de/sandoz_be/pdf/scientific_lieflet_fr/quetiapin_sandoz_25mg_spc_fr_122009.pdf

[Consulté le 08/06/2013]

Annexe 2 : Exemple de calcul des préparations des formulations

Calculs du poids de quétiapine nécessaire à une concentration de 1 mg/ml à partir de la quétiapine fumarate :

La quétiapine fumarate a une masse molaire de 883.11 g/mol car pour 1 fumarate il faut deux molécules de quétiapine. La masse molaire de deux molécules de quétiapine est de 767 g/mol. Soit x la masse recherchée de quétiapine pour une concentration de 1 mg/ml et un volume de 50 ml

$$x = \frac{883 \cdot 50}{767} = 57.56 \text{ mg} \quad \text{Équation 7}$$

Ainsi pour 50 ml il faut 57.56 mg de quétiapine fumarate pour avoir une concentration de 1 mg/ml de quétiapine.

Calculs du nombre de comprimé nécessaire à une concentration de 1 mg/ml et un volume de 50 ml

Un comprimé Sandoz 25 contient 25 mg de quétiapine donc pour 50 ml il faut 2 comprimés.

Calculs de la quantité nécessaire de saccharose

Le saccharose est utilisé à 30 %, soit 30 g dans 100 ml. D'où 15 g de saccharose sont nécessaires pour 50 ml.

Calculs de la quantité nécessaire d'hydroxyéthylcellulose

L'hydroxyéthylcellulose est d'abord testée à une concentration de 1.5 %, soit 1.5 g dans 100 ml. D'où 0.75 g de hydroxyéthylcellulose sont nécessaires pour 50 ml.

Puis l'hydroxyéthylcellulose est testé à 0.4 %, soit 0.4 g dans 100 ml. D'où 0.2 g de hydroxyéthylcellulose sont nécessaires pour 50 ml.

Calculs de la quantité nécessaire de sodium benzoate

Le sodium benzoate est utilisé à 0.5 %, soit 0.5 g dans 100 ml. D'où 0.25 g de sodium benzoate sont nécessaires pour 50 ml.

Calculs de la quantité nécessaire de sirop simple

D'après la formule des HUG du sirop sodium citrate 67.0 g de sirop simple est utilisé pour 100 ml.

L'équation 9 ci-dessous calcul la quantité de sirop simple nécessaire pour 50 ml.

$$m_{\text{sirop simple}} = \frac{50 \cdot 67.0}{100} = 33.5 \text{ g} \quad \text{Équation 8}$$

Il faut 33.5g de sirop simple pour un volume de 50 ml.

Calculs de la quantité nécessaire de sorbitol

Le sorbitol est utilisé à 35 %, soit 35 g dans 100 ml. D'où 17.5 g de sodium benzoate sont nécessaires pour 50 ml.

Annexe 3 : Densité

Densité de la formule 1

Information échantillon:

Id Echantillon unique: 158
Date: 19.03.2013
Heure: 15:45:39
Utilisateur: Administrator
Nom d'échantillon: lot14 quetiapine

Résultat de mesure:

Densité (moyenne): 1.1417 (1.1418 , 1.1416)
Masse Volumique (moyenne): 1.1396 g/cm³ (1.1397 g/cm³, 1.1395 g/cm³)
Température cellule (moyenne): 20.08 °C (20.06 °C, 20.10 °C)

Densité de la formule 2

Information échantillon:

Id Echantillon unique: 161
Date: 19.03.2013
Heure: 15:53:14
Utilisateur: Administrator
Nom d'échantillon: lot 15 quetiapine

Résultat de mesure:

Densité (moyenne): 1.1412 (1.1407 , 1.1417)
Masse Volumique (moyenne): 1.1391 g/cm³ (1.1386 g/cm³, 1.1396 g/cm³)
Température cellule (moyenne): 20.06 °C (20.06 °C, 20.07 °C)

Densité de la formule 3

Information échantillon:

Id Echantillon unique: 155
Date: 15.03.2013
Heure: 11:42:24
Utilisateur: Administrator
Nom d'échantillon: lot 12 quet

Résultat de mesure:

Densité (moyenne): 1.1156 (1.1151 , 1.1162)
Masse Volumique (moyenne): 1.1136 g/cm³ (1.1130 g/cm³, 1.1142 g/cm³)
Température cellule (moyenne): 20.08 °C (20.07 °C, 20.09 °C)

Densité de la formule 4

Information échantillon:

Id Echantillon unique: 152

Date: 15.03.2013

Heure: 11:32:10

Utilisateur: Administrator

Nom d'échantillon: lot 13 quetiapine

Résultat de mesure:

Densité (moyenne): 1.1601 (1.1601 , 1.1601)

Masse Volumique (moyenne): 1.1580 g/cm³ (1.1580 g/cm³, 1.1580 g/cm³)

Température cellule (moyenne): 20.09 °C (20.08 °C, 20.10 °C)

Exemple de calcul pour la formule 4

La densité vaut 1.1601 g/ml, soit 1.1601 g pour 1 ml ainsi, pour 50 ml il faut un poids de 58.005g.

Annexe 4 : Utilisation de l'électrophorèse capillaire

Préparation du capillaire :

- Prendre un capillaire neuf TSP 050375, le poser sur la règle et tracer un trait à 64.5 mm et un à 65.1 mm. Tracer à un des bords un trait à 8.5 mm.
- Utiliser le capillary column cutter Shortix. Appui sur le point rouge de la grande roue pour faire rentrer le capillaire jusqu'au trait à 65.1 mm. Faire tourner la grande roue jusqu'à couper le capillaire : Appuyer de nouveau sur le point rouge pour faire sortir le capillaire.
- Brûler une petite fenêtre à 8.5 mm en protégeant le reste du capillaire.
- Mettre le capillaire dans la cassette en faisant attention qu'il ne se touche pas. Vérifier que la partie transparente est dans la fenêtre.

Electrophorèse capillaire :

- Allumé l'ordi et l'appareil.
- Allumer le logiciel Instrument online.
- Aller sur instrument puis sur system INIT
- Vérifier que les vials de MeOH, HCL 0.1M, NaOH 0.1M et d'eau distillée soient remplis et que le vial waste soit vide pour le conditionnement.
- Mettre 6 vials de solution d'électrolyte dans les puits 41-42-43-45-46-47 pour la méthode Nalong et Nalong1.
- Laver 5 min avec de l'eau.
- Laver 10 min avec le tampon.
- Aller sur séquence paramètre et définir une nouvelle liste.
- Aller sur séquence table et définir la séquence et la méthode, faire chaque injection 2 fois. A la fin mettre le mode fin avec nom du vial eau.
- Enregistrer la séquence
- Déposer les échantillons.
- Start

Annexe 5 : Pesées exactes pour la préparation d'échantillon des formules 1 à 4.

Tableau 17 : Pesées exactes de la formule 1 pour la validation

Solutions	Quétiapine 1 mg/ml	Lidocaine 1 mg/ml	Eau ultrapure	Pesées Jour 1 [mg]	Pesées Jour 2 [mg]	Pesées Jour 3 [mg]
STD1 80 %	3.2 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
STD1 100 %	4.0 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
STD1 120 %	4.8 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
STD2 80 %	3.2 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
STD2 100 %	4.0 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
STD2 120 %	4.8 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
QC1 80 %	3,653 mg	4 ml	Ad 20 ml	3.639	3.645	3.644
QC1 100%	4,567 mg	4 ml	Ad 20 ml	4.566	4.555	4.562
QC1 120 %	5,480 mg	4 ml	Ad 20 ml	5.467	5.460	5.469
QC2 80 %	3,653 mg	4 ml	Ad 20 ml	3.646	3.641	3.647
QC2 100%	4,567 mg	4 ml	Ad 20 ml	4.562	4.552	4.555
QC2 120 %	5,480 mg	4 ml	Ad 20 ml	5.473	5.491	5.471
QC3 80 %	3,653 mg	4 ml	Ad 20 ml	3.662	3.644	3.648
QC3 100%	4,567 mg	4 ml	Ad 20 ml	4.554	4.561	4.562
QC3 120 %	5,480 mg	4 ml	Ad 20 ml	5.477	5.473	5.472
QC4 80 %	3,653 mg	4 ml	Ad 20 ml	3.656	3.663	3.640
QC4 100%	4,567 mg	4 ml	Ad 20 ml	4.558	4.574	4.583
QC4 120 %	5,480 mg	4 ml	Ad 20 ml	5.472	5.480	5.493

Tableau 18 : Pesées exactes de la formule 2 pour la validation

Solutions	Quétiapine 1 mg/ml	Lidocaine 1 mg/ml	Eau ultrapure	Pesées Jour 1 [mg]	Pesées Jour 2 [mg]	Pesées Jour 3 [mg]
STD1 80 %	3.2 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
STD1 100 %	4.0 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
STD1 120 %	4.8 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
STD2 80 %	3.2 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
STD2 100 %	4.0 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
STD2 120 %	4.8 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
QC1 80 %	3,652 mg	4 ml	Ad 20 ml	3.644	3.649	3.657
QC1 100%	4,565 mg	4 ml	Ad 20 ml	4.562	4.559	4.580
QC1 120 %	5,478 mg	4 ml	Ad 20 ml	5.478	5.464	5.463
QC2 80 %	3,652 mg	4 ml	Ad 20 ml	3.654	3.565	3.665
QC2 100%	4,565 mg	4 ml	Ad 20 ml	4.545	4.606	4.560
QC2 120 %	5,478 mg	4 ml	Ad 20 ml	5.461	5.462	5.464
QC3 80 %	3,652 mg	4 ml	Ad 20 ml	3.652	3.642	3.656
QC3 100%	4,565 mg	4 ml	Ad 20 ml	4.559	4.566	4.550
QC3 120 %	5,478 mg	4 ml	Ad 20 ml	5.459	5.464	5.465
QC4 80 %	3,652 mg	4 ml	Ad 20 ml	3.651	3.657	3.645
QC4 100%	4,565 mg	4 ml	Ad 20 ml	4.556	4.569	4.560
QC4 120 %	5,478 mg	4 ml	Ad 20 ml	5.458	5.467	5.464

Tableau 19 : Pesées exactes de la formule 3 pour la validation

Solutions	Quétiapine 1 mg/ml	Lidocaine 1 mg/ml	Eau ultrapure	Pesées Jour 1 [mg]	Pesées Jour 2 [mg]	Pesées Jour 3 [mg]
STD1 80 %	3.2 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
STD1 100 %	4.0 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
STD1 120 %	4.8 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
STD2 80 %	3.2 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
STD2 100 %	4.0 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
STD2 120 %	4.8 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
QC1 80 %	3,570 mg	4 ml	Ad 20 ml	3.560	3.558	3.559
QC1 100%	4,462 mg	4 ml	Ad 20 ml	4.454	4.455	4.456
QC1 120 %	5,355 mg	4 ml	Ad 20 ml	5.359	5.341	5.341
QC2 80 %	3,570 mg	4 ml	Ad 20 ml	3.560	3.562	3.567
QC2 100%	4,462 mg	4 ml	Ad 20 ml	4.463	4.449	4.457
QC2 120 %	5,355 mg	4 ml	Ad 20 ml	5.349	5.349	5.344
QC3 80 %	3,570 mg	4 ml	Ad 20 ml	3.574	3.561	3.571
QC3 100%	4,462 mg	4 ml	Ad 20 ml	4.462	4.459	4.458
QC3 120 %	5,355 mg	4 ml	Ad 20 ml	5.340	5.344	5.346
QC4 80 %	3,570 mg	4 ml	Ad 20 ml	3.580	3.559	3.573
QC4 100%	4,462 mg	4 ml	Ad 20 ml	4.471	4.463	4.454
QC4 120 %	5,355 mg	4 ml	Ad 20 ml	5.343	5.346	5.357

Tableau 20 : Pesées exactes de la formule 4 pour la validation

Solutions	Quétiapine 1 mg/ml	Lidocaine 1 mg/ml	Eau ultrapure	Pesées Jour 1 [mg]	Pesées Jour 2 [mg]	Pesées Jour 3 [mg]
STD1 80 %	3.2 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
STD1 100 %	4.0 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
STD1 120 %	4.8 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
STD2 80 %	3.2 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
STD2 100 %	4.0 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
STD2 120 %	4.8 ml	4 ml	Ad 20 ml	-	-	-
QC1 80 %	3,714 mg	4 ml	Ad 20 ml	3.710	3.705	3.702
QC1 100%	4,642 mg	4 ml	Ad 20 ml	4.628	4.624	4.601
QC1 120 %	5,570 mg	4 ml	Ad 20 ml	5.567	5.557	5.589
QC2 80 %	3.706 mg	4 ml	Ad 20 ml	3.713	3.708	3.711
QC2 100%	4.632 mg	4 ml	Ad 20 ml	4.631	4.660	4.630
QC2 120 %	5,570 mg	4 ml	Ad 20 ml	5.592	5.559	5.558
QC3 80 %	3,714 mg	4 ml	Ad 20 ml	3.704	3.701	3.709
QC3 100%	4,642 mg	4 ml	Ad 20 ml	4.645	4.644	4.637
QC3 120 %	5,570 mg	4 ml	Ad 20 ml	5.589	5.560	5.561
QC4 80 %	3,714 mg	4 ml	Ad 20 ml	3.723	3.715	3.726
QC4 100%	4,642 mg	4 ml	Ad 20 ml	4.644	4.636	4.631
QC4 120 %	5,570 mg	4 ml	Ad 20 ml	5.564	5.579	5.573

Tableau 21 : Poids exacte des formules préparés pour les QC de la validation

	Formule 1 pour un volume de 20 ml			Formule 2 pour un volume de 25 ml		
	Poids exacte [mg]	Poids exacte [mg]	Poids exacte [mg]	Poids exacte [mg]	Poids exacte [mg]	Poids exacte [mg]
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 1	Jour 2	Jour 3
QC 1	22,706	22,721	22,988	28,490	28,471	28,469
QC 2	22,748	23,397	22,837	28,576	28,491	28,473
QC 3	22,804	22,77	22,719	28,613	28,3466	28,527
QC 4	22,737	22,835	22,968	28,512	28,404	28,444
	Formule 3 pour un volume de 25 ml			Formule 4 pour un volume de 20 ml		
	Poids exacte [mg]	Poids exacte [mg]	Poids exacte [mg]	Poids exacte [mg]	Poids exacte [mg]	Poids exacte [mg]
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 1	Jour 2	Jour 3
QC 1	27,832	27,846	27,866	23,185	23,185	23,168
QC 2	27,865	27,851	27,868	23,169	23,162	23,243
QC 3	27,879	27,84	27,849	23,204	23,226	23,155
QC 4	27,847	27,86	27,894	23,224	23,24	23,163

Annexe 6 : Masses pesées pour les études de stabilité

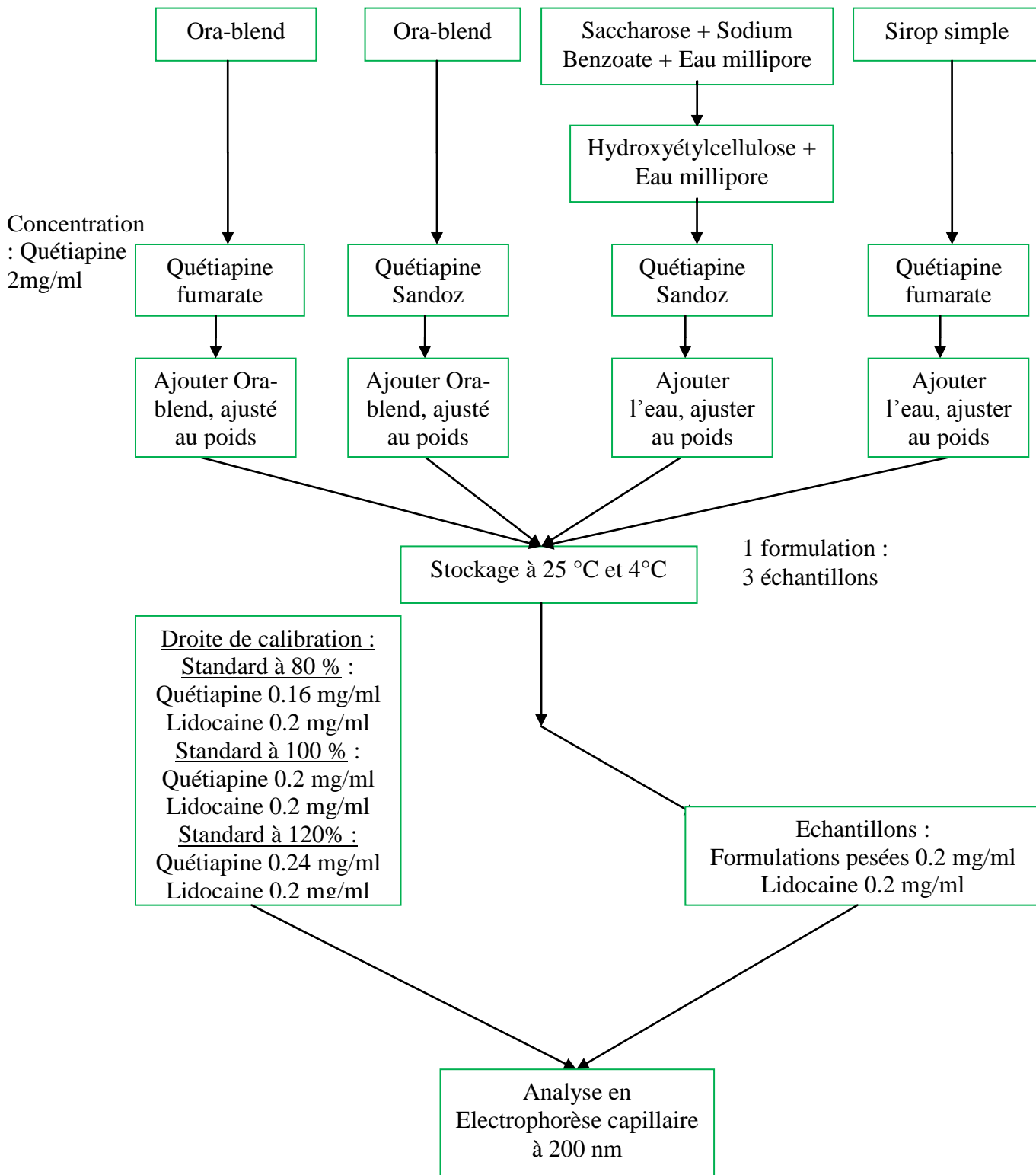
Tableau 22 : Masses pesées pour les études de stabilité à 25 °C

	T4			T7			T14		
25 °C	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Formule 1	2271,7	2275,35	2291,38	2282,5	2284,36	2275,83	2272,71	2270,4	2273,46
Formule 2	2270,33	2271,73	2272,33	2283,84	2271,23	2273,49	2335,04	2278,93	2305,81
Formule 3	2248,84	2221,88	2223,86	2224,88	2231,64	2223,21	2237,75	2231,26	2233,58
Formule 4	2311,28	2323,37	2315,34	2338,02	2305,49	2312,15	2329,36	2320,7	2326,91

Tableau 23 : Masses pesées pour les études de stabilité à 4 °C

	T4			T7			T14		
4°C	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Formule 1	2271,61	2285,92	2268,34	2282,76	2271,48	2287,5	2271,63	2271,67	2278,9
Formule 2	2270,53	2273,72	2278,84	2280,38	2282,91	2275,48	2274,27	2271,16	2275,66
Formule 3	2231,88	2223,19	2221,6	2266,98	2233,54	2242,15	2270,76	2245,68	2216,28
Formule 4	2312,92	2322,88	2327,41	2309,27	2309,96	2322,58	2347,65	2320,56	2334,01

Annexe 7 : Schéma de fabrication et de dosage



Annexe 8 : Premiers tests

Tableau 24 : Résultats du dosage pour les formulations 1, 2, 5 et 6

Substances	Temps migration [min] Quétiapine	Moyenne Quétiapine	Temps migration [min] Lidocaïne	Moyenne Lidocaïne	Aire Quétiapine	Moyenne Quétiapine	Aire Lidocaïne	Moyenne Lidocaïne	Aire / temps de migration	Quétiapine /Lidocaïne	%
Quétiapine standard	7,988	7,8945	-	-	333,4	328,65	-	-	41,6	-	-
Quétiapine standard	7,801		-	-	323,9		-	-	-	-	-
Quétiapine standard + Lidocaïne	7,738	7,70	8,42	8,39	326,70	340,95	361	376,2	44,3	0,98760503	100
Quétiapine standard + Lidocaïne	7,667		8,37		355,20		391,4		44,8		
Formulation 1	7,464	7,3845	-	-	280,1	283,55	-	-	38,4	-	92
Formulation 1	7,305		-	-	287		-	-	-		
Formulation 1 + lidocaïne	7,258	7,234	7,996	7,974	288,5	291,9	357,8	353,55	40,4	0,91008295	92
Formulation 1 + lidocaïne	7,21		7,952		295,3		349,3		44,3		
Formulation 2	7,141	7,1385	-	-	274	282,65	-	-	39,6	-	92
Formulation 2	7,136		-	-	291,3		-	-	-		
Formulation 2 + lidocaïne	7,347	7,352	7,971	7,994	309,6	299,55	359,6	360,05	40,7	0,90461785	92
Formulation 2 + lidocaïne	7,357		8,017		289,5		360,5		45,0		
Formulation 5	7,582	7,9705	-	-	198,4	206,5	-	-	25,9	-	65
Formulation 5	8,359		-	-	214,6		-	-	-		
Formulation 5 + lidocaïne	9,061	9,1725	10,241	10,398	267,8	267,2	481,2	472,35	29,1	0,6412607	65
Formulation 5 + lidocaïne	9,284		10,555		266,6		463,5		45,4		
Formulation 6	9,258	9,2225	-	-	244,9	241,5	-	-	26,2	-	68
Formulation 6	9,187		-	-	238,1		-	-	-		
Formulation 6 + lidocaïne	9,123	9,0885	10,538	10,493	266,3	258,5	448,3	445,35	28,4	0,67014156	68
Formulation 6 + lidocaïne	9,054		10,448		250,7		442,4		42,4		

Exemple de calcul du rendement

- Quétiapine standard + Lidocaïne :

Rapport de la quétiapine :

$$\frac{\text{Aire}}{\text{Temps de migration}} = \frac{340,95}{7,70} = 44,3$$

Équation 9

Rapport de la lidocaïne :

$$\frac{\text{Aire}}{\text{Temps de migration}} = \frac{376,2}{8,39} = 44,8$$

Équation 10

Rapport de la quétiapine sur la lidocaïne

$$\frac{\text{Rapport de la quétiapine}}{\text{Rapport de la lidocaïne}} = \frac{44,3}{44,8} = 0,99$$

Équation 11

Il admet que ce rapport de la solution standard est équivalent à 100 % de quétiapine.

- Formulation 1 + Lidocaïne :

Rapport de la quétiapine sur la lidocaïne

$$\frac{\text{Rapport de la quétiapine}}{\text{Rapport de la quétiapine}} = 0.91$$

Équation 12

Recouvrement de la formulation 1 :

$$\text{Recouvrement} = \frac{0.91 \times 100}{0.99} = 92$$

Équation 13

Ainsi la formulation 1 contient 92 % de quétiapine.

Tableau 25 : Résultats du dosage des formulations 3 et 4 préparés au volume

Substances	Temps migration [min] Quétiapine	Moyenne Quétiapine	Temps migration [min] Lidocaïne	Moyenne Lidocaïne	Aire Quétiapine	Moyenne Quétiapine	Aire Lidocaïne	Moyenne Lidocaïne	Aire / temps de migration	Quétiapine /Lidocaïne	%
Quétiapine standard	7,806	7,753	-	-	309,6	291,1	-	-	-	-	
Quétiapine standard	7,7		-		272,6		-				
Quétiapine standard + Lidocaïne	7,353	7,545	9,597	9,8615	216	265,65	343,5	426,9	35,209	0,813	86,86
Quétiapine standard + Lidocaïne	7,737		10,126		315,3		510,3		43,290		
Formulation 3	7,655	7,651	-	-	339,6	341,35	-	-	44,615	-	
Formulation 3	7,647		-		343,1		-				
Formulation 3 + lidocaïne	7,608	7,588	10,142	10,105	334,2	337,95	494,9	488,35	44,537	0,922	98
Formulation 3 + lidocaïne	7,568		10,068		341,7		481,8		48,328		
Formulation 4	7,723	7,883	-	-	293,9	356,7	-	-	45,249	-	
Formulation 4	8,043		-		419,5		-				
Formulation 4 + lidocaïne	7,921	7,8115	10,579	10,3725	410,4	347,45	546	454,65	44,479	1,015	108
Formulation 4 + lidocaïne	7,702		10,166		284,5		363,3		43,832		

Tableau 26 : Résultats du dosage des formules 1 et 2 préparés au volume et les échantillons au poids

Substances	Temps migration [min] Quétiapine	Moyenne Quétiapine	Temps migration [min] Lidocaine	Moyenne Lidocaine	Aire Quétiapine	Moyenne Quétiapine	Aire Lidocaine	Moyenne Lidocaine	Aire / temps de migration	Quétiapine /Lidocaine	%
Quétiapine standard	7,546	7,457	-	-	323,5	320,9	-	-	43	-	-
Quétiapine standard	7,368		-		318,3		-				
Quétiapine standard + Lidocaine	7,315	7,30	7,96	7,96	317,00	317,15	416,3	418,35	43	0,82660913	100
Quétiapine standard + Lidocaine	7,28		7,952		317,30		420,4		53		
Formulation 1	7,127	7,1055	-	-	348,4	350,4	-	-	49	-	101
Formulation 1	7,084		-		352,4		-		-		
Formulation 1 + lidocaine	7,058	7,0465	7,789	7,79	299,7	293,65	390,8	390,15	42	0,83207485	101
Formulation 1 + lidocaine	7,035		7,791		287,6		389,5		50		
Formulation 2	7,005	6,9895	-	-	381,7	439,45	-	-	63	-	105
Formulation 2	6,974		-		497,2		-		-		
Formulation 2 + lidocaine	6,981	6,9765	6,650	7,1545	338,5	325,45	385,3	383,3	47	0,87073729	105
Formulation 2 + lidocaine	6,972		7,659		312,4		381,3		54		

Tableau 27 : Résultats du dosage des formules 3 et 4 préparés au volume et les échantillons au poids

Substances	Temps migration [min] Quétiapine	Moyenne Quétiapine	Temps migration [min] Lidocaine	Moyenne Lidocaine	Aire Quétiapine	Moyenne Quétiapine	Aire Lidocaine	Moyenne Lidocaine	Aire / temps de migration	Quétiapine /Lidocaine	%
Quétiapine standard	9,513	9,4845	-	-	355	355,05	-	-	-	-	
Quétiapine standard	9,456		-		355,1		-				
Quétiapine standard + Lidocaine	9,391	9,368	10,414	10,411	350,2	348,4	468,6	466,6	37,190	0,830	86,86
Quétiapine standard + Lidocaine	9,345		10,408		346,6		464,6		44,818		
Formulation 3	9,258	9,223	-	-	300,9	322,35	-	-	34,951	-	
Formulation 3	9,188		-		343,8		-				
Formulation 3 + lidocaine	9,348	9,3285	10,313	10,312	402,6	397,9	454,7	448,65	42,654	0,980	103
Formulation 3 + lidocaine	9,309		10,311		393,2		442,6		43,508		
Formulation 4	9,522	9,4935	-	-	467,8	470,45	-	-	49,555	-	
Formulation 4	9,465		-		473,1		-				
Formulation 4 + lidocaine	9,384	9,388	10,575	10,6	469,3	460,15	506,7	497,3	49,015	1,045	109
Formulation 4 + lidocaine	9,392		10,625		451		487,9		46,915		

Annexe 9 : Pré-validation

Tableau 28 : Dosage de la formulation 1 faites en triplicata

Substances	Temps migration [min] Quétiapine	Moyenne Quétiapine	Temps migration [min] Lidocaïne	Moyenne Lidocaïne	Aire Quétiapine	Moyenne Quétiapine	Aire Lidocaïne	Moyenne Lidocaïne	Aire / temps de migration	Quétiapine/ Lidocaïne	%
Quétiapine standard	8,093	8,04	-	-	330,3	327,2	-	-	41	-	-
Quétiapine standard	7,987		-	-	324,1		-	-			
Quétiapine standard + Lidocaïne	7,871	7,85	8,444	8,43	317,60	310,75	404,5	396,6	40	0,8417522	99,9
Quétiapine standard + Lidocaïne	7,822		8,415		303,90		388,7		47		
Form 1	7,686	7,7435	-	-	190,2	177,8	-	-	23	-	-
Form 1	7,801		-	-	165,4		-	-			
Form 1 + lidocaïne	7,83	7,7405	8,522	8,4325	214,6	186,1	294,3	264,9	24	0,7653353	91
Form 1 + lidocaïne	7,651		8,343		157,6		235,5		31		
Form 2	7,813	7,752	-	-	195	175,6	-	-	23	-	-
Form 2	7,691		-	-	156,2		-	-			
Form 2 + lidocaïne	7,636	7,7055	8,408	8,5115	178,1	176,95	273	270,05	23	0,7237885	86
Form 2 + lidocaïne	7,775		8,615		175,8		267,1		32		
Form 3	7,816	7,8155	-	-	177,9	157,5	-	-	20	-	-
Form 3	7,815		-	-	137,1		-	-			
Form 3 + lidocaïne	7,76	7,6335	8,627	8,488	136,1	136,6	204,7	203,05	18	0,7480478	89
Form 3 + lidocaïne	7,507		8,349		137,1		201,4		24		
Form 1	7,483	7,4235	-	-	191,5	198,8	-	-	27	-	-
Form 1	7,364		-	-	206,1		-	-			
Form 1 + lidocaïne	7,606	7,613	8,274	8,2965	248,1	227,55	364,3	343,05	30	0,7228672	86
Form 1 + lidocaïne	7,62		8,319		207		321,8		41		
Form 2	7,623	7,607	-	-	198,3	202,2	-	-	27	-	-
Form 2	7,591		-	-	206,1		-	-			
Form 2 + lidocaïne	7,557	7,5555	8,326	8,3375	200,3	203,05	309,1	308,95	27	0,7252495	86
Form 2 + lidocaïne	7,554		8,349		205,8		308,8		37		
Form 3	7,68	7,671	-	-	254,5	229,55	-	-	30	-	-
Form 3	7,662		-	-	204,6		-	-			
Form 3 + lidocaïne	7,455	7,5395	8,113	8,231	227,2	235,5	341,8	357,1	31	0,7199646	85
Form 3 + lidocaïne	7,624		8,349		243,8		372,4		43		
Quétiapine standard	7,53	7,5275	-	-	287,9	279,95	-	-	37	-	-
Quétiapine standard	7,525		-	-	272		-	-			
Quétiapine standard + Lidocaïne	7,614	7,59	8,542	8,52	270,60	253,45	356,5	330,25	33	0,8621913	100
Quétiapine standard + Lidocaïne	7,558		8,503		236,30		304		39		
Form 1	7,59	7,5755	-	-	236,2	239,7	-	-	32	-	-
Form 1	7,561		-	-	243,2		-	-			
Form 1 + lidocaïne	7,701	7,6785	8,36	8,349	225,50	230,45	345,3	353	30	0,7098394	84
Form 1 + lidocaïne	7,656		8,33		235,40		360,7		42		
Form 2	7,659	7,6475	-	-	234,4	214,8	-	-	28	-	-
Form 2	7,636		-	-	195,2		-	-			
Form 2 + lidocaïne	7,622	7,6345	8,373	8,4005	194,8	198,6	305,3	313,5	26	0,6970537	83
Form 2 + lidocaïne	7,647		8,428		202,4		321,7		37		
Form 3	7,375	7,3455	-	-	188,5	186,45	-	-	25	-	-
Form 3	7,316		-	-	184,4		-	-			
Form 3 + lidocaïne	7,274	7,2165	8,293	8,2245	192,2	194,6	316,5	312,95	27	0,708681	84
Form 3 + lidocaïne	7,159		8,156		197		309,4		38		

Tableau 29 : Dosage de la formulation 2 faites en triplicata

Substances	Temps migration [min] Quétiapine	Moyenne Quétiapine	Temps migration [min] Lidocaïne	Moyenne Lidocaïne	Aire Quétiapine	Moyenne Quétiapine	Aire Lidocaïne	Moyenne Lidocaïne	Aire / temps de migration	Quétiapine/ Lidocaïne	%
Quétiapine standard	7,366	7,32	-	-	320,8	321,05	-	-	44	-	-
Quétiapine standard	7,274		-		321,3		-				
Quétiapine standard + Lidocaïne	7,253	7,25	7,92	7,92	319,40	318,60	409	408,2	44	0,8529767	100
Quétiapine standard + Lidocaïne	7,242		7,93		317,80		407,4		52		
Form 1	7,065	6,997	-	-	279,6	284,25	-	-	41	-	-
Form 1	6,929		-		288,9		-				
Form 1 + lidocaïne	6,916	6,919	7,618	7,6315	271	271,9	363,4	364,1	39	0,8236735	97
Form 1 + lidocaïne	6,922		7,645		272,8		364,8		48		
Form 2	7,042	7,0405	-	-	287,4	282,5	-	-	40	-	-
Form 2	7,039		-		277,6		-				
Form 2 + lidocaïne	7,028	7,028	7,66	7,6695	273,2	273,9	376,4	376,1	39	0,794738	93
Form 2 + lidocaïne	7,028		7,679		274,6		375,8		49		
Form 3	7,03	7,0335	-	-	279,7	284	-	-	40	-	-
Form 3	7,037		-		288,3		-				
Form 3 + lidocaïne	7,034	7,0385	7,742	7,757	275,2	273,4	377,4	378,3	39	0,7964818	93
Form 3 + lidocaïne	7,043		7,772		271,6		379,2		49		
Form 1	7,163	7,177	-	-	293,7	282,95	-	-	39	-	-
Form 1	7,191		-		272,2		-				
Form 1 + lidocaïne	7,154	7,146	7,792	7,7975	288,2	290,45	368,2	368,2	41	0,8607558	101
Form 1 + lidocaïne	7,138		7,803		292,7		368,2		47		
Form 2	7,14	7,139	-	-	287,8	287,25	-	-	40	-	-
Form 2	7,138		-		286,7		-				
Form 2 + lidocaïne	7,149	7,173	7,901	7,943	263,7	280,55	335,9	356,9	39	0,8704573	102
Form 2 + lidocaïne	7,197		7,985		297,4		377,9		45		
Form 3	8,138	8,1735	-	-	289,4	347,25	-	-	42	-	-
Form 3	8,209		-		405,1		-				
Form 3 + lidocaïne	8,188	8,1735	8,94	8,934	316,8	301,15	407,6	391,95	37	0,8398275	98
Form 3 + lidocaïne	8,159		8,928		285,5		376,3		44		
Quétiapine standard	8,123	8,059	-	-	308	312,4	-	-	39	-	-
Quétiapine standard	7,995		-		316,8		-				
Quétiapine standard + Lidocaïne	7,884	7,96	8,65	8,76	289,80	278,40	375,5	358,7	35	0,8540956	100
Quétiapine standard + Lidocaïne	8,045		8,88		267,00		341,9		41		
Form 1	7,589	7,518	-	-	322,8	314,2	-	-	42	-	-
Form 1	7,447		-		305,6		-				
Form 1 + lidocaïne	7,605	7,5945	8,416	8,418	313	312,1	392,5	391,55	41	0,8835198	103
Form 1 + lidocaïne	7,584		8,42		311,2		390,6		47		
Form 2	7,526	7,609	-	-	302,1	317,05	-	-	42	-	-
Form 2	7,692		-		332		-				
Form 2 + lidocaïne	7,773	7,777	8,59	8,603	267,5	299,1	323,2	360,1	38	0,9188214	108
Form 2 + lidocaïne	7,781		8,616		330,7		397		42		
Form 3	7,618	7,6045	-	-	330,7	363,85	-	-	48	-	-
Form 3	7,591		-		397		-				
Form 3 + lidocaïne	7,615	7,597	8,514	8,503	265,7	284,95	340,4	363,3	38	0,8778763	103
Form 3 + lidocaïne	7,579		8,492		304,2		386,2		43		

Tableau 30 : Dosage de la formulation 3 faites en triplicata

Substances	Temps migration [min] Quétiapine	Moyenne Quétiapine	Temps migration [min] Lidocaïne	Moyenne Lidocaïne	Aire Quétiapine	Moyenne Quétiapine	Aire Lidocaïne	Moyenne Lidocaïne	Aire / temps de migration	Quétiapine/ Lidocaïne	%
Quétiapine standard	7,775	7,7165	-	-	324	320,9	-	-	42	-	-
Quétiapine standard	7,658		-	-	317,8		-	-	-	-	
Quétiapine standard + Lidocaïne	7,623	7,61	8,292	8,29	319,70	317,75	417,6	416,15	42	0,8314555	100
Quétiapine standard + Lidocaïne	7,601		8,286		315,80		414,7		50		
Form 1	7,582	7,7035	-	-	276,2	281,05	-	-	36	-	94
Form 1	7,825		-	-	285,9		-	-	-		
Form 1 + lidocaïne	8,046	8,1015	8,902	8,9855	300,1	305,15	427	430,75	38	0,7857147	94
Form 1 + lidocaïne	8,157		9,069		310,2		434,5		48		
Form 2	8,317	8,326	-	-	328,6	321,85	-	-	39	-	95
Form 2	8,335		-	-	315,1		-	-	-		
Form 2 + lidocaïne	8,305	8,3045	9,167	9,1845	308,3	310	435,6	435,8	37	0,7867133	95
Form 2 + lidocaïne	8,304		9,202		311,7		436		47		
Form 3	8,292	8,288	-	-	313,6	318,05	-	-	38	-	99
Form 3	8,284		-	-	322,5		-	-	-		
Form 3 + lidocaïne	8,266	8,2605	9,239	9,247	323,7	323,4	432	439,5	39	0,8237125	99
Form 3 + lidocaïne	8,255		9,255		323,1		447		48		
Form 1	8,403	8,3765	-	-	323,5	332,35	-	-	40	-	102
Form 1	8,35		-	-	341,2		-	-	-		
Form 1 + lidocaïne	8,324	8,3235	9,226	9,2425	304,9	298,35	395,2	391,65	36	0,8458851	102
Form 1 + lidocaïne	8,323		9,259		291,8		388,1		42		
Form 2	8,308	8,3795	-	-	291,8	294,3	-	-	35	-	101
Form 2	8,451		-	-	296,8		-	-	-		
Form 2 + lidocaïne	8,485	8,484	9,574	9,5925	295,4	278	401,1	373,55	33	0,8414478	101
Form 2 + lidocaïne	8,483		9,611		260,6		346		39		
Form 3	8,852	8,8215	-	-	297	291,65	-	-	33	-	99
Form 3	8,791		-	-	286,3		-	-	-		
Form 3 + lidocaïne	8,772	8,6935	9,824	9,7335	252,4	272,1	346,2	370	31	0,8233817	99
Form 3 + lidocaïne	8,615		9,643		291,8		393,8		38		
Quétiapine standard	8,666	8,6615	-	-	342,4	330,8	-	-	38	-	-
Quétiapine standard	8,657		-	-	319,2		-	-	-		
Quétiapine standard + Lidocaïne	8,64	8,57	9,77	9,70	316,60	327,80	421,2	432,95	38	0,8568282	100
Quétiapine standard + Lidocaïne	8,508		9,63		339,00		444,7		45		
Form 1	8,132	8,1185	-	-	298,5	295,55	-	-	36	-	89
Form 1	8,105		-	-	292,6		-	-	-		
Form 1 + lidocaïne	8,095	8,101	9,356	9,3765	292,8	293,55	462,9	460,5	36	0,7378271	89
Form 1 + lidocaïne	8,107		9,397		294,3		458,1		49		
Form 2	8,112	8,104	-	-	288,3	288,2	-	-	36	-	89
Form 2	8,096		-	-	288,1		-	-	-		
Form 2 + lidocaïne	8,135	8,131	9,456	9,462	293,3	296,65	454,5	463,9	36	0,7441474	89
Form 2 + lidocaïne	8,127		9,468		300		473,3		49		
Form 3	8,116	8,0695	-	-	302,2	299,5	-	-	37	-	90
Form 3	8,023		-	-	296,8		-	-	-		
Form 3 + lidocaïne	8,011	8,008	9,388	9,3955	295	296,15	463	466,2	37	0,7453072	90
Form 3 + lidocaïne	8,005		9,403		297,3		469,4		50		

Tableau 31 : Dosage de la formulation 4 faites en triplicata

Substances	Temps migration [min] Quétiapine	Moyenne Quétiapine	Temps migration [min] Lidocaïne	Moyenne Lidocaïne	Aire Quétiapine	Moyenne Quétiapine	Aire Lidocaïne	Moyenne Lidocaïne	Aire / temps de migration	Quétiapine/Lidocaïne	%
Quétiapine standard	7,775	7,766	-	-	278	273,35	-	-	35	-	-
Quétiapine standard	7,757		-	-	268,7		-	-	-	-	-
Quétiapine standard + Lidocaïne	7,747	7,73	9,164	9,15	269,70	289,80	369,8	402,4	37	0,8522761	100
Quétiapine standard + Lidocaïne	7,72		9,140		309,90		435		44		
Form 1	8,419	8,426	-	-	318	316,45	-	-	38	-	99
Form 1	8,433		-	-	314,9		-	-	-		
Form 1 + lidocaïne	8,4	8,3455	9,388	9,338	343,2	325,35	458,3	431,05	39	0,8445486	99
Form 1 + lidocaïne	8,291		9,288		307,5		403,8		46		
Form 2	8,412	8,5345	-	-	332,6	340,75	-	-	40	-	98
Form 2	8,657		-	-	348,9		-	-	-		
Form 2 + lidocaïne	8,624	8,4695	9,603	9,417	282,6	318,85	378,3	422,9	38	0,8383079	98
Form 2 + lidocaïne	8,315		9,231		355,1		467,5		45		
Form 3	8,493	8,615	-	-	338,2	317,35	-	-	37	-	98
Form 3	8,737		-	-	296,5		-	-	-		
Form 3 + lidocaïne	8,769	8,768	9,928	9,9415	275,8	260,75	366,2	353,15	30	0,8371754	98
Form 3 + lidocaïne	8,767		9,955		245,7		340,1		36		
Form 1	8,886	8,873	-	-	199,7	203,6	-	-	23	-	99
Form 1	8,86		-	-	207,5		-	-	-		
Form 1 + lidocaïne	8,527	8,561	9,471	9,527	256,5	258,15	340,5	341,15	30	0,8420898	99
Form 1 + lidocaïne	8,595		9,583		259,8		341,8		36		
Form 2	8,52	8,584	-	-	223,8	241,25	-	-	28	-	97
Form 2	8,648		-	-	258,7		-	-	-		
Form 2 + lidocaïne	8,141	8,2275	9,132	9,2495	289,8	279,2	392,6	379,45	34	0,8272013	97
Form 2 + lidocaïne	8,314		9,367		268,6		366,3		41		
Form 3	8,708	8,6735	-	-	304,5	301,55	-	-	35	-	98
Form 3	8,639		-	-	298,6		-	-	-		
Form 3 + lidocaïne	8,643	8,5895	9,665	9,613	302,3	299	403,8	398,7	35	0,8392977	98
Form 3 + lidocaïne	8,536		9,561		295,7		393,6		41		
Quétiapine standard	8,454	8,43	-	-	310,6	295,45	-	-	35	-	-
Quétiapine standard	8,406		-	-	280,3		-	-	-		
Quétiapine standard + Lidocaïne	8,375	8,36	9,47	9,46	301,40	295,55	402,3	398,2	35	0,840576	100
Quétiapine standard + Lidocaïne	8,339		9,46		289,70		394,1		42		
Form 1	8,316	8,197	-	-	309,6	296,35	-	-	36	-	99
Form 1	8,078		-	-	283,1		-	-	-		
Form 1 + lidocaïne	8,066	8,0155	9,399	9,3425	236,2	249	324,2	343,45	31	0,8450226	99
Form 1 + lidocaïne	7,965		9,286		261,8		362,7		37		
Form 2	8,213	8,201	-	-	266,7	253,25	-	-	31	-	99
Form 2	8,189		-	-	239,8		-	-	-		
Form 2 + lidocaïne	8,229	8,074	9,633	9,4235	218,3	243,55	304,4	338,45	30	0,8398797	99
Form 2 + lidocaïne	7,919		9,214		268,8		372,5		36		
Form 3	7,898	7,891	-	-	220,6	221	-	-	28	-	102
Form 3	7,884		-	-	221,4		-	-	-		
Form 3 + lidocaïne	8,187	8,013	9,672	9,734	228,2	257,3	323,7	360,95	32	0,8659423	102
Form 3 + lidocaïne	7,839		9,796		286,4		398,2		37		

Annexe 10 : Validation de la formule 1

Tableau 32 : Droite de calibration

Conc [%]	Jour 1	Jour 2	Jour 3
80	0,6837	0,709705	0,716236
80	0,6851	0,716833	0,710128
100	0,8676	0,869385	0,880429
100	0,8542	0,873276	0,871677
120	1,0348	1,050913	1,072883
120	1,0276	1,065977	1,052060
Pente	0,00866949	0,00862939	0,00873224
ordonnée	-0,0081222	0,01807577	0,01067774
R^2	0,9989	0,9964	0,9963

Tableau 33 : Résultats bruts de la validation

Conc [%]	Jour 1	Jour 2	Jour 3
80	0,679528	0,714035	0,701647
80	0,681306	0,702122	0,708183
80	0,680282	0,705272	0,716075
80	0,700937	0,704531	0,699686
100	0,851424	0,886608	0,866659
100	0,851059	0,886735	0,870359
100	0,851227	0,891621	0,868687
100	0,849976	0,895155	0,882072
120	1,058502	1,064688	1,057449
120	1,013536	1,059430	1,058535
120	1,056345	1,067084	1,056946
120	1,050564	1,074522	1,061024

Tableau 34 : Recouvrement corrigé

	Jour 1	Jour 2	Jour 3
80	100%	101%	98%
80	100%	97%	100%
80	99%	100%	101%
80	103%	99%	99%
100	100%	101%	97%
100	100%	98%	98%
100	100%	101%	99%
100	100%	101%	99%
120	103%	102%	99%
120	99%	98%	100%
120	103%	102%	100%
120	102%	102%	99%

Annexe 11: Résultats de la validation de la formule 2 et exemple de calculs

Le tableau suivant présente le rapport de l'air sur le temps de la quétiapine avec le rapport de l'air sur le temps de la lidocaïne de la droite de calibration.

Tableau 35 : Droite de calibration

Concentration [%]	Jour 1	Jour 2	Jour 3
80	0,6683	0,6769	0,7102
80	0,6597	0,6778	0,7120
100	0,8445	0,8452	0,8946
100	0,8296	0,8534	0,8799
120	1,0031	1,0169	1,0832
120	1,0168	1,0176	1,0556

Tableau 36 : Résultat de la droite de calibration

	Jour 1	Jour 2	Jour 3
Pente	0,0086	0,0085	0,0090
ordonnée	-0,0279	-0,0019	-0,0065
R²	0,9980	0,9997	0,9961

Le tableau suivant présente le rapport de l'air sur le temps de la quétiapine avec le rapport de l'air sur le temps de la lidocaïne des QC.

Tableau 37 : Résultats de la validation

Concentration [%]	Jour 1	Jour 2	Jour 3
80	0,6689	0,6941	0,7075
80	0,6748	0,6767	0,7084
80	0,6810	0,6763	0,6857
80	0,6804	0,6787	0,7070
100	0,8340	0,8462	0,9122
100	0,8309	0,8589	0,9024
100	0,8573	0,8640	0,8870
100	0,8472	0,8428	0,8962
120	1,0033	1,0341	1,0350
120	0,9974	1,0198	1,0401
120	1,0329	1,0218	1,0726
120	1,0236	1,0452	1,0261

Tableau 38 : Calcul de la concentration

	Concentration [%]	Jour 1 [%]	Jour 2 [%]	Jour 3 [%]
QC 1	80	81	82	80
QC 2	80	81	80	80
QC 3	80	82	80	77
QC 4	80	82	80	80
QC 1	100	100	100	103
QC 2	100	99	101	101
QC 3	100	102	102	100
QC 4	100	101	99	101
QC 1	120	119	122	116
QC 2	120	119	120	117
QC 3	120	123	120	120
QC 4	120	122	123	115

Exemple de calcul pour la concentration du premier QC, soit x cette concentration :

$$x = \frac{\text{Rapport de la quétiapine sur lidocaïne de la formulation} - \text{Ordonnée à l'origine}}{\text{pente}}$$

Équation 14

$$x = \frac{0.6689 + 0.0279}{0.0086} = 81 \%$$

Tableau 39 : Recouvrement

	Concentration [%]	Jour 1	Jour 2	Jour 3
QC 1	80	101%	102%	100%
QC 2	80	102%	100%	100%
QC 3	80	102%	100%	97%
QC 4	80	102%	100%	100%
QC 1	100	100%	100%	103%
QC 2	100	99%	101%	101%
QC 3	100	102%	102%	100%
QC 4	100	101%	99%	101%
QC 1	120	99%	102%	97%
QC 2	120	99%	100%	97%
QC 3	120	102%	100%	100%
QC 4	120	101%	103%	96%

Que ce soit pour la préparation des échantillons ou des formulations il est difficile de peser exactement le poids nécessaire. Pour rectifier cette différence les résultats sont ajustés au poids.

Tableau 40 : Différence en pourcentage d'erreur lors de la préparation des formulations

	Poids à peser [mg]	Poids exacte [mg] Jour 1	Poids exacte [mg] Jour 2	Poids exacte [mg] Jour 3	Différence de poids [%] Jour 1	Différence de poids [%] Jour 2	Différence de poids [%] Jour 3
QC 1	28,53	28,490	28,471	28,469	0,140%	0,207%	0,214%
QC 2	28,53	28,576	28,491	28,473	-0,161%	0,137%	0,200%
QC 3	28,53	28,613	28,3466	28,527	-0,291%	0,643%	0,011%
QC 4	28,53	28,512	28,404	28,444	0,063%	0,442%	0,301%

Exemple de calcul de la différence de poids pour le QC1 du jour 1, soit y cette différence

$$y = 100 - \left(\frac{\text{Poids pesé} \times 100}{\text{Poids exacte}} \right) \quad \text{Équation 15}$$

$$y = 100 - \left(\frac{28,490 \times 100}{28,53} \right) = 0,140 \%$$

Tableau 41 : Différence en pourcentage d'erreur lors de la pesée des échantillons.

	Concentration [%]	Poids à peser [mg]	Poids exacte [mg] Jour 1	Poids exacte [mg] Jour 2	Poids exacte [mg] Jour 3	Différence de poids [%] Jour 1	Différence de poids [%] Jour 2	Différence de poids [%] Jour 3
QC 1	80	3,652	3,644	3,649	3,657	0,215%	-0,137%	-0,219%
QC 2	80	3,652	3,654	3,565	3,665	-0,059%	2,436%	-2,805%
QC 3	80	3,652	3,652	3,642	3,656	-0,004%	0,274%	-0,384%
QC 4	80	3,652	3,651	3,657	3,645	0,023%	-0,164%	0,328%
QC 1	100	4,565	4,562	4,559	4,580	0,061%	0,066%	-0,461%
QC 2	100	4,565	4,545	4,606	4,560	0,434%	-1,342%	0,999%
QC 3	100	4,565	4,559	4,566	4,550	0,127%	-0,154%	0,350%
QC 4	100	4,565	4,556	4,569	4,560	0,193%	-0,285%	0,197%
QC 1	120	5,478	5,478	5,464	5,463	-0,004%	0,256%	0,018%
QC 2	120	5,478	5,461	5,462	5,464	0,306%	-0,018%	-0,037%
QC 3	120	5,478	5,459	5,464	5,465	0,342%	-0,092%	-0,018%
QC 4	120	5,478	5,458	5,467	5,464	0,361%	-0,165%	0,055%

Tableau 42 : Recouvrement corrigé

	Concentration [%]	Jour 1	Jour 2	Jour 3
QC 1	80	101%	102%	100%
QC 2	80	101%	102%	97%
QC 3	80	102%	101%	96%
QC 4	80	102%	100%	100%
QC 1	100	100%	100%	102%
QC 2	100	100%	100%	103%
QC 3	100	102%	102%	100%
QC 4	100	101%	100%	101%
QC 1	120	99%	102%	97%
QC 2	120	99%	100%	98%
QC 3	120	102%	101%	100%
QC 4	120	102%	103%	96%

Calculs du recouvrement corrigé du QC 1 jour 1 :

$$\text{Recouvrement}_{\text{corrigé}} = \text{Recouvrement} + \text{Différence}_{\text{de poids de la formulation}} + \text{Différence}_{\text{de poids de l'échantillon}} \quad \text{Équation 16}$$

$$\text{Recouvrement}_{\text{corrigé}} = 101 \mp 0.140 + 0.215$$

$$\text{Recouvrement}_{\text{corrigé}} = 101 \mp 0.140 + 0.215$$

$$\text{Recouvrement}_{\text{corrigé}} = 101$$

Les résultats qui suivent et les exemples de calculs sont donnés pour le recouvrement des QC à une concentration de 80 %.

Tableau 43 : Variance d'une méthode

	80 %		
	Jour 1	Jour 2	Jour 3
Somme des carrés des écarts	0,000130809	0,0003596	0,00110315
ddl	3	3	3
Variance des méthodes	4,3603E-05	0,00011987	0,00036772
Variance des jours	4,3603E-05	0,00011987	0,00036772
Variance intra-jour	0,00018		

Exemple de calcul pour la concentration 80 % jour 1.

La somme des carrés des écarts se calcule grâce à la formule suivante :

$$\sum(x_{1j} - \text{moyenne})^2 = (1.01 - 1.018)^2 + (1.01 - 1.018)^2 + (1.02 - 1.018)^2 + (1.02 - 1.018)^2 = 0.00013 \quad \text{Équation 17}$$

Avec x_{1j} les valeurs du recouvrement corrigé du jour 1.

Ddl est le degré de liberté :

$$ddl = \text{nombre de répétition} - 1 \quad \text{Équation 18}$$

$$ddl = 4 - 1$$

Variance des méthodes

$$\text{Variance}_{\text{des méthodes}} = \frac{\sum(x_{1j} - \text{moyenne})^2}{ddl} \quad \text{Équation 19}$$

$$\text{Variance}_{\text{des méthodes}} = \frac{0.000130809}{3}$$

$$\text{Variance}_{\text{des méthodes}} = 4.3603 \cdot 10^{-5}$$

Cette variance représente la variance des jours, la variance intra jours et la moyenne de la variance des méthodes des 3 jours.

Tableau 44 : Variance inter- méthodes

	80 %		
Variance "inter-méthodes"	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
Moyenne	101,8%	101,5%	98,3%
Somme des carrés des écarts	0,000733264		
ddl	2,00		
Variance des moyennes des jours	0,000366632		
n	4		
Variance "inter-jours"	0,001466529		

Calcul de la variance inter-jours :

$$\text{Variance}_{\text{inter-jours}} = \text{variance}_{\text{moyennes des jours}} \cdot \text{nombre de répétition} \quad \text{Équation 20}$$

$$\text{Variance}_{\text{inter-jours}} = 0.000366632 \cdot 4$$

$$\text{Variance}_{\text{inter-jours}} = 0.001466$$

Tableau 45 : Résultat de la répétabilité et de la fidélité intermédiaire

	80	100	120
CV répétabilité	1,3%	1,2%	1,5%
CV fidélité intermédiaire	2,2%	1,2%	2,3%

$$CV_{\text{répétabilité}} = \frac{\sqrt{\text{variance}_{\text{intra-jours}}}}{\text{Moyenne du recouvrement des 3 jours à la même concentration}} \cdot 100 \quad \text{Équation 21}$$

$$CV_{\text{répétabilité}} = \frac{\sqrt{0.00018}}{1.005} \cdot 100$$

$$CV_{\text{répétabilité}} = 1.3 \%$$

$$CV_{\text{fidélité intermédiaire}} = \frac{\sqrt{\text{variance}_{\text{intra-jours}} + \text{estimation variance inter jour}}}{\text{Moyenne du recouvrement des jours à la même concentration}} \cdot 100 \quad \text{Équation 22}$$

$$CV_{\text{fidélité intermédiaire}} = \frac{\sqrt{\text{variance}_{\text{intra-jours}} + (\text{variance}_{\text{inter-jours}} - \text{variance}_{\text{intra-jours}}) / \text{nombre}}}{\text{Moyenne du recouvrement des jours à la même concentration}} \cdot 100$$

$$CV_{\text{fidélité intermédiaire}} = \frac{\sqrt{0.00018 + (0.00147 - 0.00018)/4}}{1.005} \cdot 100$$

$$CV_{\text{fidélité intermédiaire}} = 2.2 \%$$

Tableau 46 : Données utilisées pour faire le profil d'exactitude.

	Justesse	s2r	S2R	interconf	Point sup	Point inf
80	100,5%	0,0002	0,00041	4,5%	105,0%	96,0%
100	101,0%	0,0001	0,00015	2,7%	103,6%	98,3%
120	100,0%	0,0002	0,00046	4,7%	104,7%	95,3%

Avec s_r^2 la moyenne des variances de chaque jour et s_R^2 la variance des 3 jours.

$$s_r^2 = \text{moyenne des variances des méthodes}$$

Équation 23

$$s_r^2 = \frac{(4.3603 \cdot 10^{-5} + 0.00011987 + 0.00036772)}{3}$$

$$s_r^2 = 0.0002$$

L'intervalle de confiance IC se calcul avec la formule qui suit :

$$IC = T_{\alpha,ddl} \sqrt{s_R^2} \cdot 100$$

Équation 24

$$IC = T_{0.05,11} \sqrt{0.00041} \cdot 100$$

$$IC = 2.20098 \cdot \sqrt{0.00041} \cdot 100$$

$$IC = 4.5 \%$$

Le profil d'exactitude présente les moyennes des justesses avec les intervalles de confiance.

Annexe 12 : Validation de la formule 3

Tableau 47 : Droite de calibration

Conc [%]	Jour 1	Jour 2	Jour 3
80	0,6683	0,6769	0,7102
80	0,6597	0,6778	0,7120
100	0,8445	0,8452	0,8946
100	0,8296	0,8534	0,8799
120	1,0031	1,0169	1,0832
120	1,0168	1,0176	1,0556
Pente	0,0086	0,0085	0,0090
ordonnée	-0,0279	-0,0019	-0,0065
R^2	0,9980	0,9997	0,9961

Tableau 48 : Résultats bruts de la validation

Conc	Jour 1	Jour 2	Jour 3
80	0,6622	0,6738	0,7125
80	0,6751	0,6800	0,7173
80	0,6786	0,6787	0,7098
80	0,6903	0,6764	0,7198
100	0,8395	0,8583	0,8931
100	0,8454	0,8372	0,8949
100	0,8339	0,8532	0,8747
100	0,8562	0,8618	0,8809
120	1,0297	1,0135	1,0389
120	1,0298	1,0216	1,0670
120	0,9953	1,0125	1,0549
120	1,0281	1,0200	1,0614

Tableau 49 : Recouvrement corrigé

	Jour 1	Jour 2	Jour 3
80	100%	100%	100%
80	102%	100%	101%
80	102%	101%	100%
80	104%	100%	101%
100	101%	101%	100%
100	101%	99%	101%
100	100%	101%	99%
100	102%	102%	99%
120	102%	100%	97%
120	102%	101%	100%
120	99%	100%	99%
120	102%	100%	99%

Annexe 13 : Validation de la formule 4

Tableau 50 : Droite de calibration

Conc	Jour 1	Jour 2	Jour 3
80	0,6837	0,7097	0,7162
80	0,6851	0,7168	0,7101
100	0,8676	0,8694	0,8804
100	0,8542	0,8733	0,8717
120	1,0348	1,0509	1,0729
120	1,0276	1,0660	1,0521
Pente	0,0087	0,0086	0,0087
ordonnée	-0,0081	0,0181	0,0107
R^2	0,9989	0,9964	0,9963

Tableau 51 : Résultats bruts de la validation

Conc	Jour 1	Jour 2	Jour 3
80	0,6825	0,7035	0,7055
80	0,6766	0,6928	0,6938
80	0,6893	0,6943	0,6967
80	0,6982	0,7020	0,7059
100	0,8448	0,8709	0,8721
100	0,8957	0,8789	0,8677
100	0,8568	0,8781	0,8700
100	0,8528	0,8730	0,8751
120	1,0691	1,0500	1,0400
120	1,0338	1,0432	1,0292
120	1,0427	1,0312	1,0658
120	1,0366	1,0603	1,0236

Tableau 52 : Recouvrement corrigé

	Jour 1	Jour 2	Jour 3
80	100%	100%	100%
80	99%	98%	98%
80	101%	98%	98%
80	102%	99%	99%
100	99%	99%	99%
100	105%	99%	99%
100	100%	100%	99%
100	99%	99%	99%
120	104%	100%	98%
120	100%	100%	97%
120	101%	98%	101%
120	100%	100%	97%

Annexe 14 : Les électrophérogrammes de la dégradation forcée.

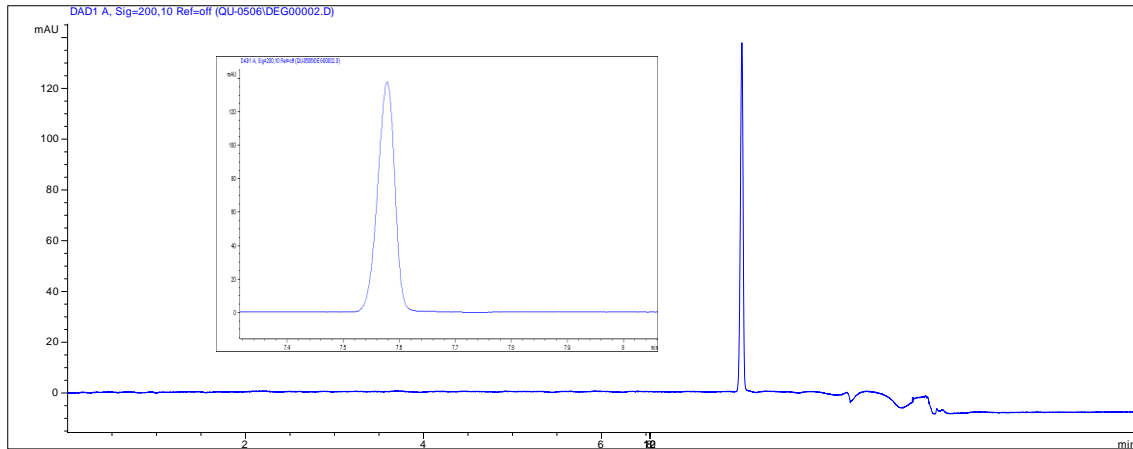


Figure 11 : Dégradation forcée HCL 0.1 N à 200 nm

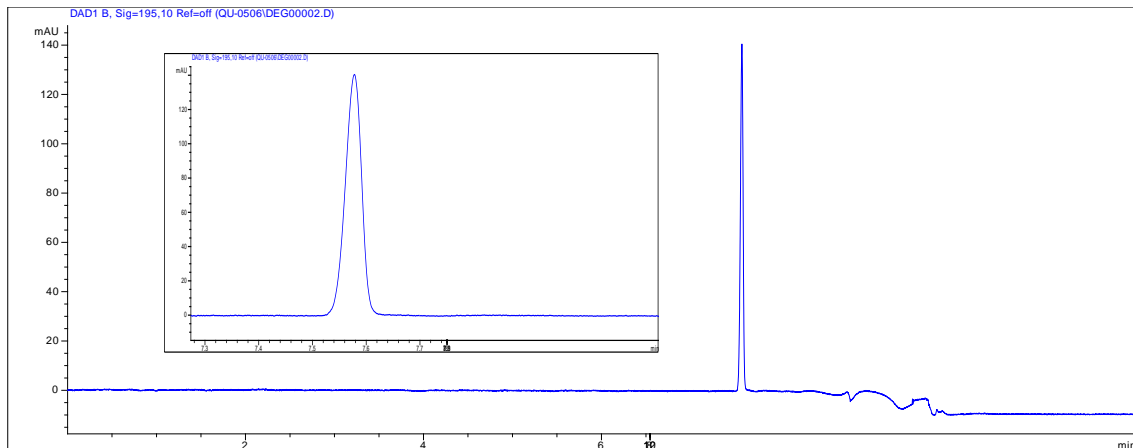


Figure 12 : Dégradation forcée HCL 0.1 N à 195 nm

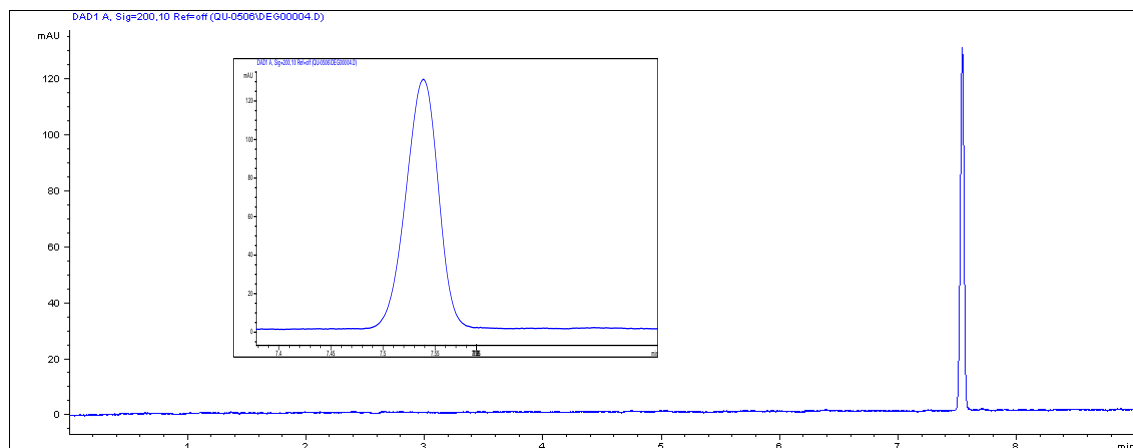


Figure 13 : Dégradation forcée HCL 0.5 N à 200 nm

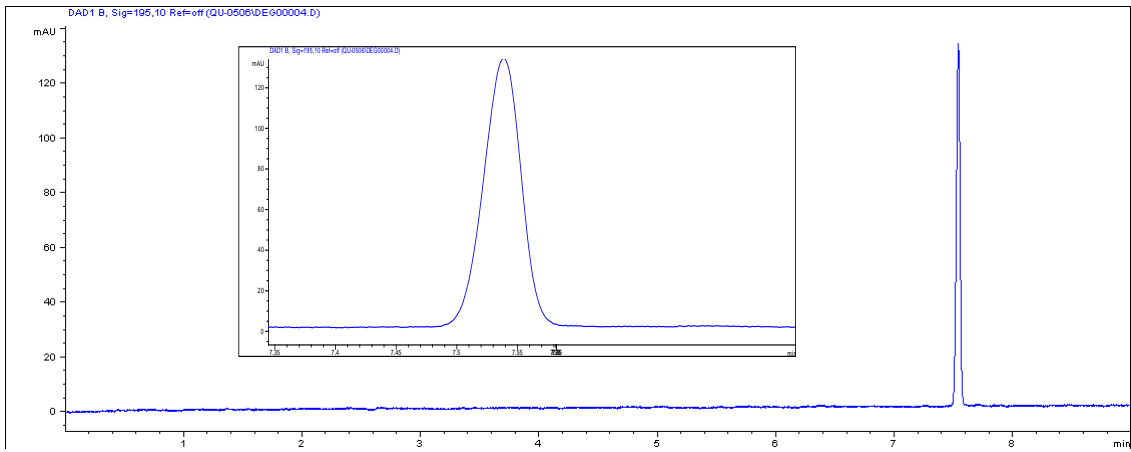


Figure 14 : Dégradation forcée HCL 0.5 N à 195 nm

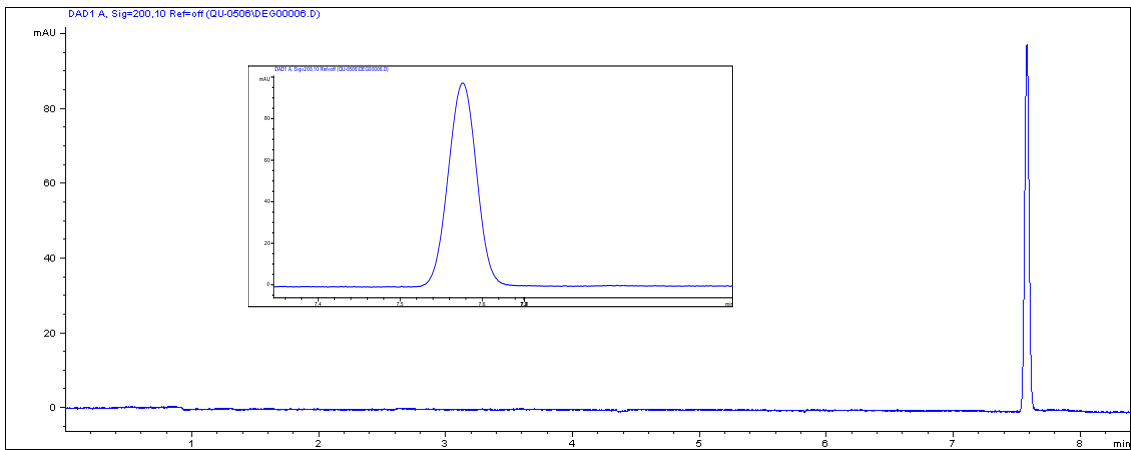


Figure 15 : Dégradation forcée HCL 1 N à 200 nm

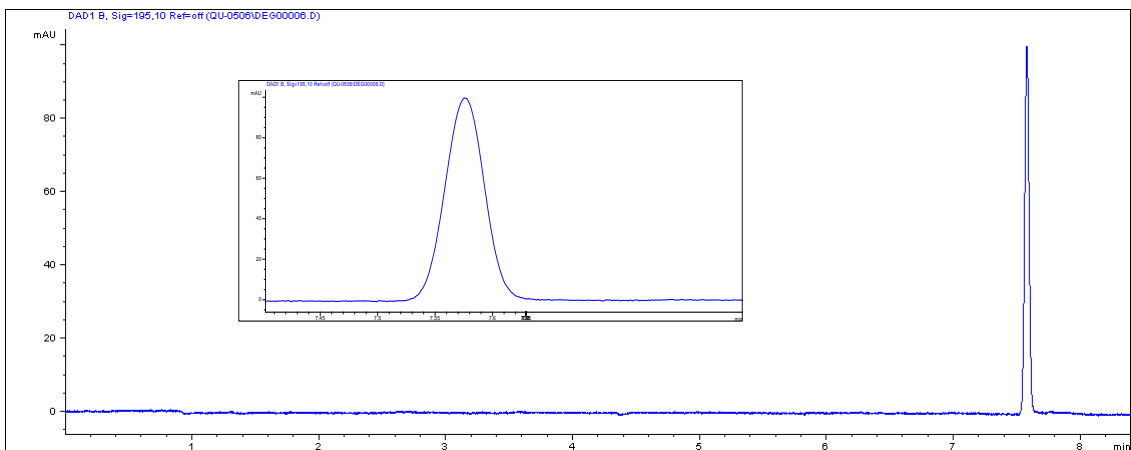


Figure 16 : Dégradation forcée HCL 1 N à 195 nm

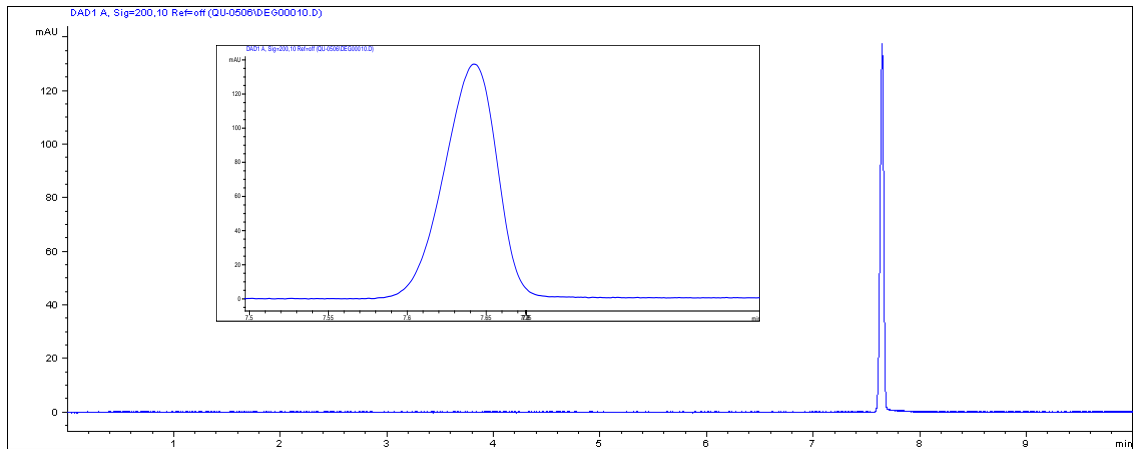


Figure 17 : Dégradation forcée NaOH 0.1 N 200 nm

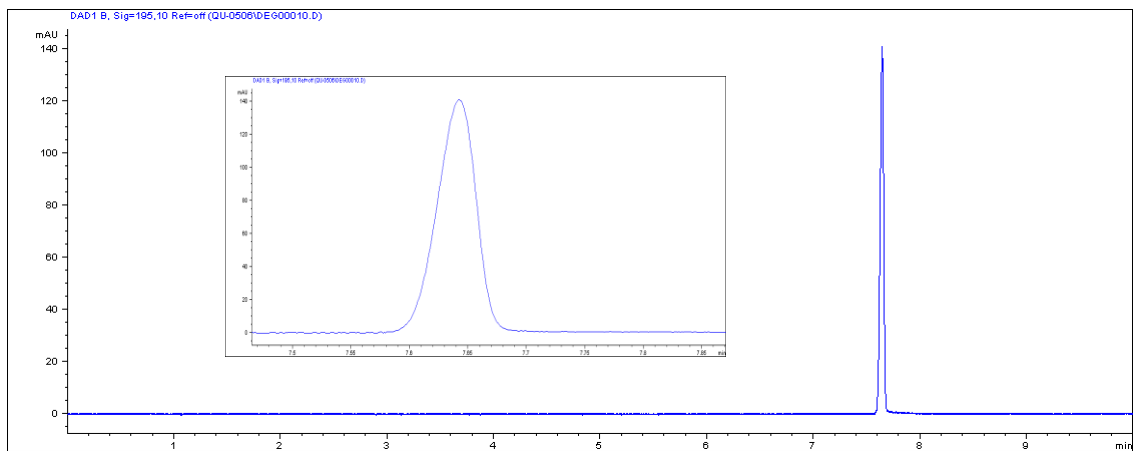


Figure 18 : Dégradation forcée par NaOH 0.1 N de bases à 195 nm

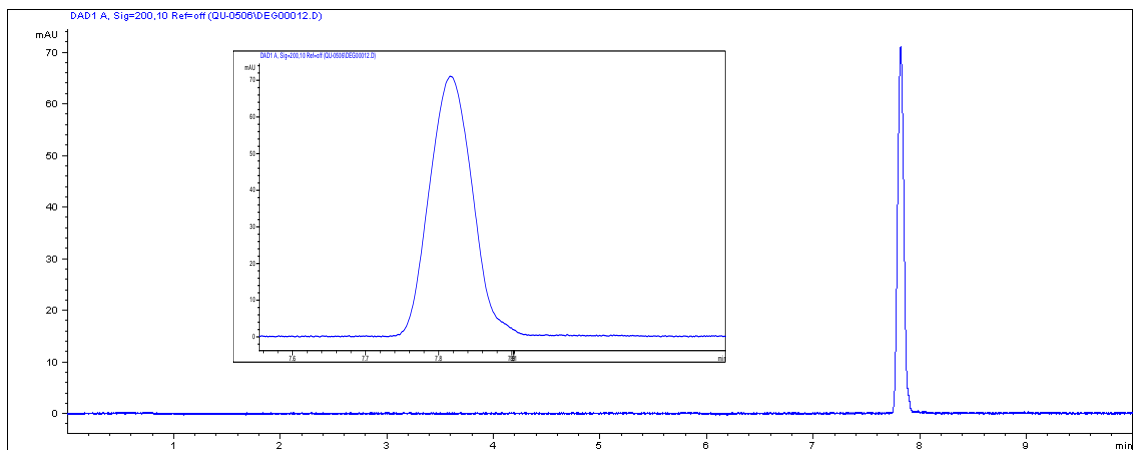


Figure 19 : Dégradation forcée NaOH 0.5 N 200 nm

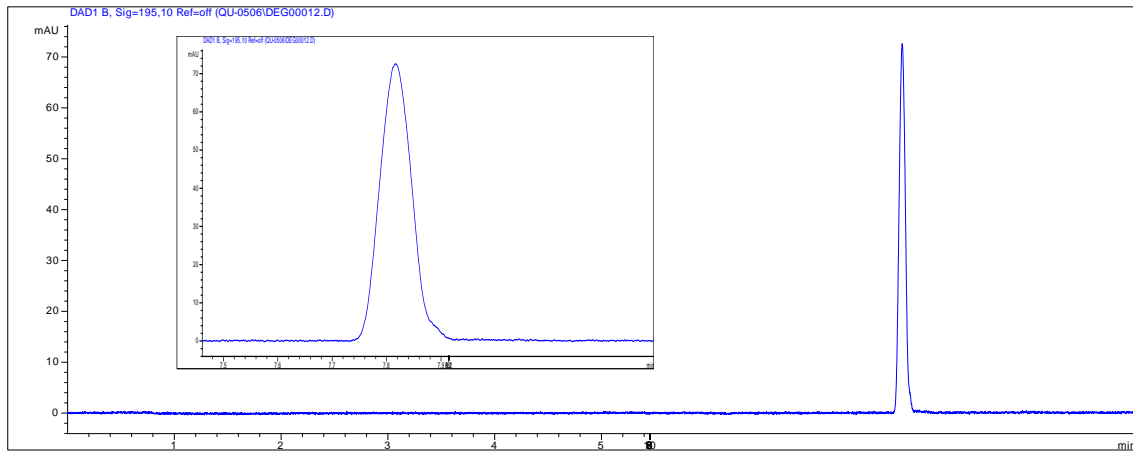


Figure 20 : Dégradation forcée par NaOH 0.5 N à 195 nm

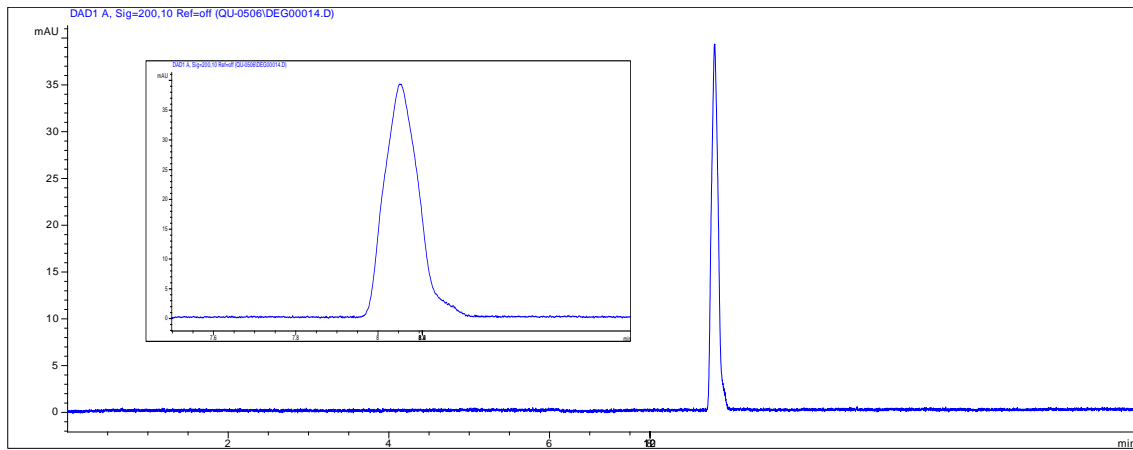


Figure 21 : Dégradation forcée NaOH 1 N 200 nm

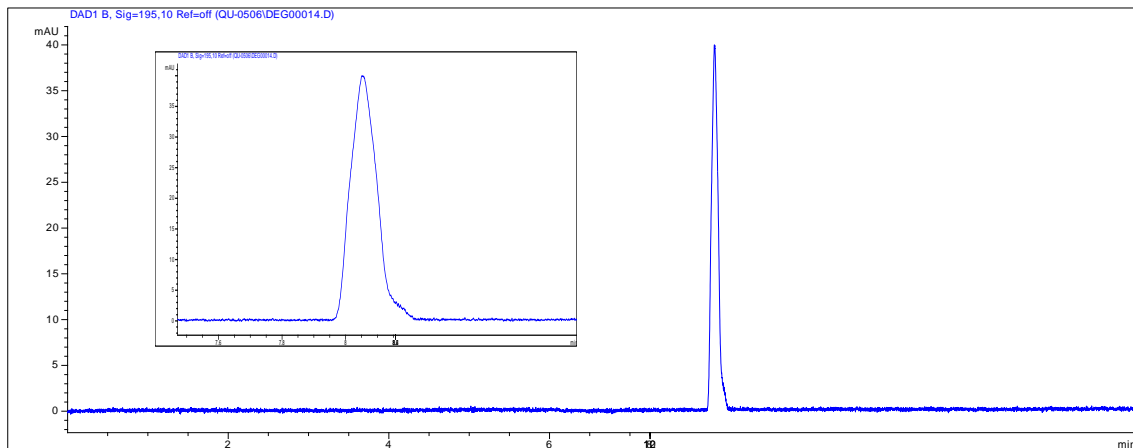


Figure 22 : Dégradation forcée par NaOH 1 N à 195 nm

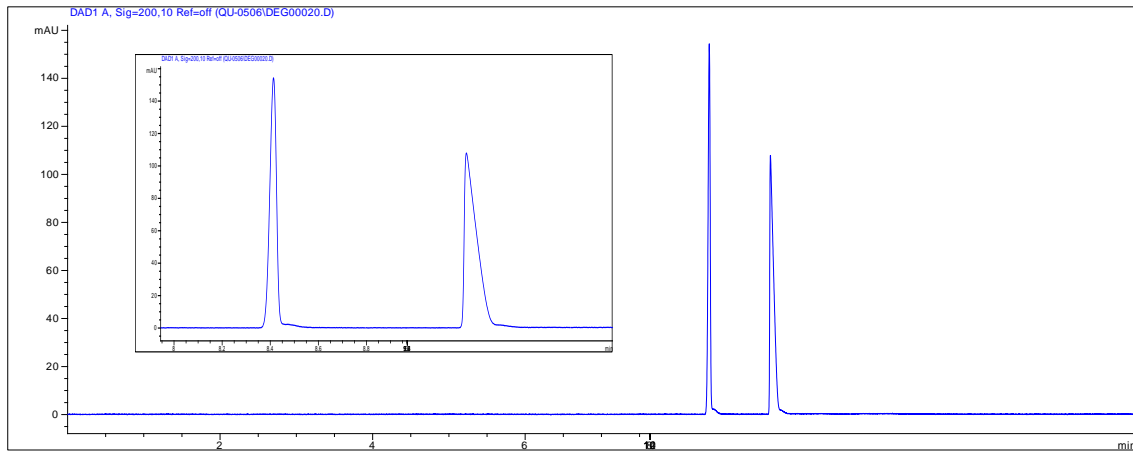


Figure 23 : Dégradation forcée par la chaleur et la lidocaine à 200 nm

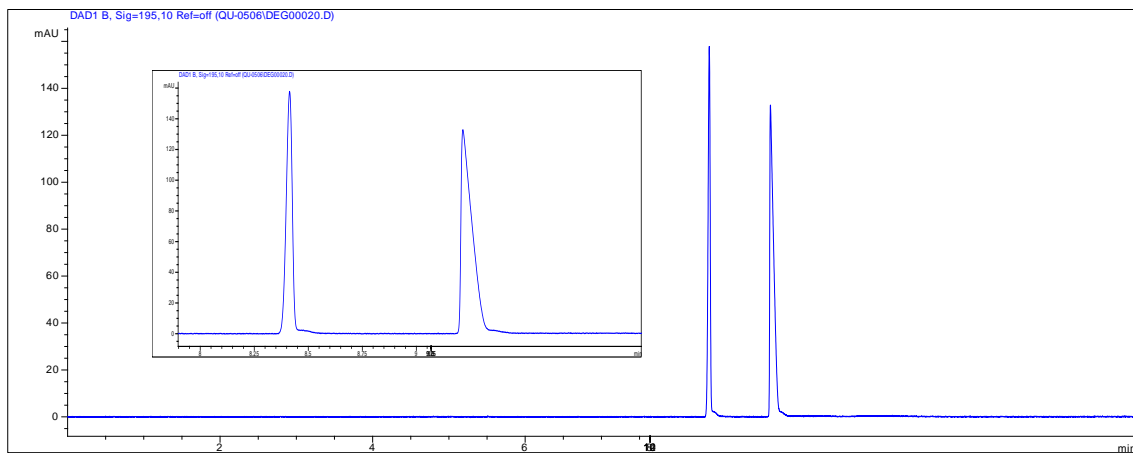


Figure 24 : Dégradation forcée par la chaleur et la lidocaine à 195 nm

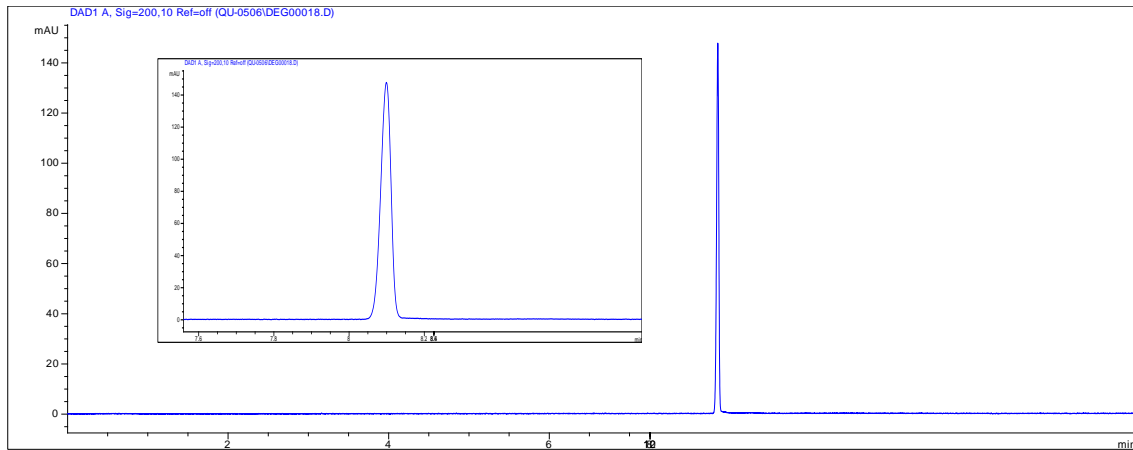


Figure 25 : Dégradation forcée par la chaleur à 200 nm

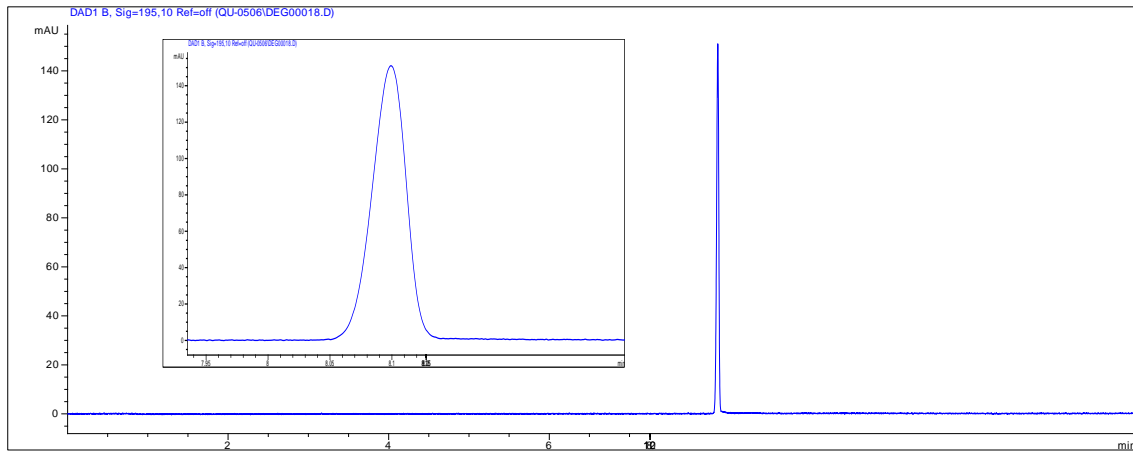


Figure 26 : Dégradation forcée par la chaleur à 195 nm

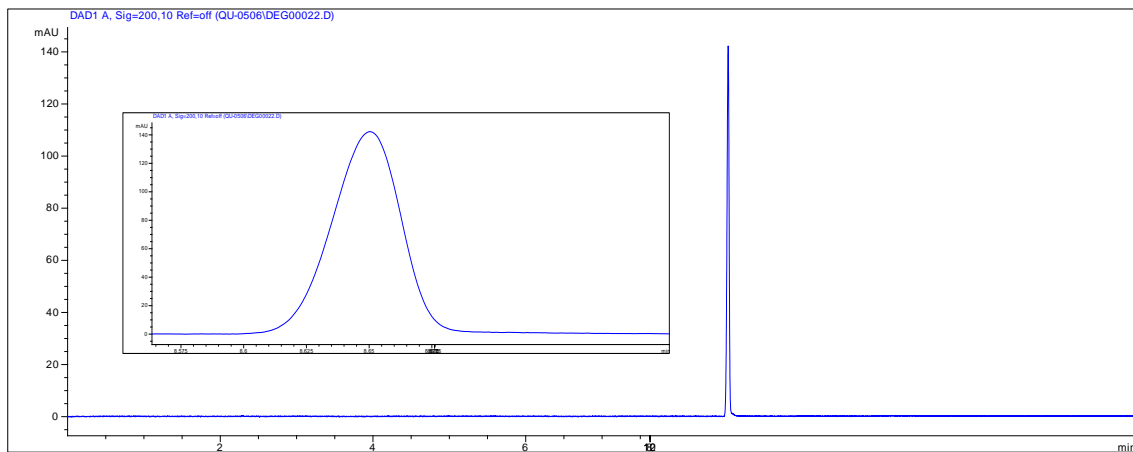


Figure 27 : Quétiapine sans dégradation à 200 nm

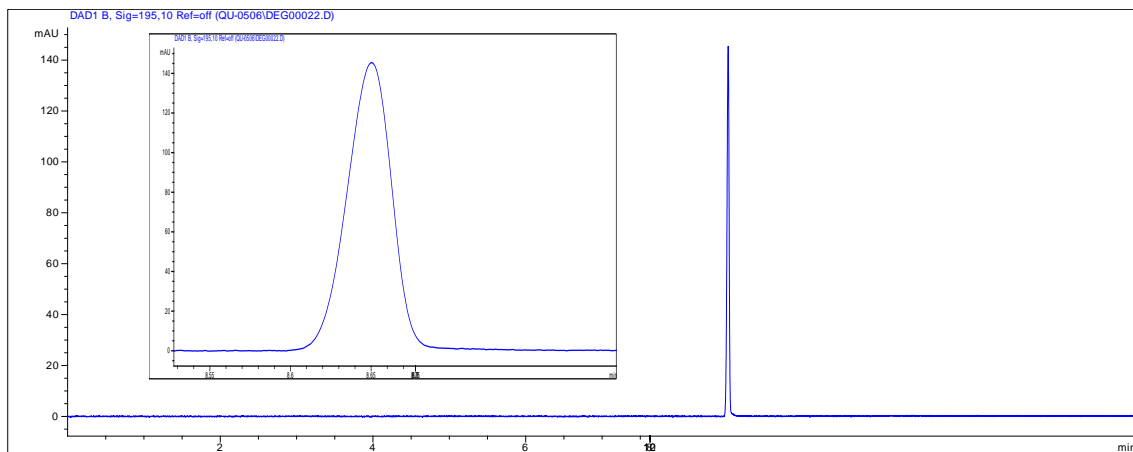


Figure 28 : Quétiapine sans dégradation à 195 nm

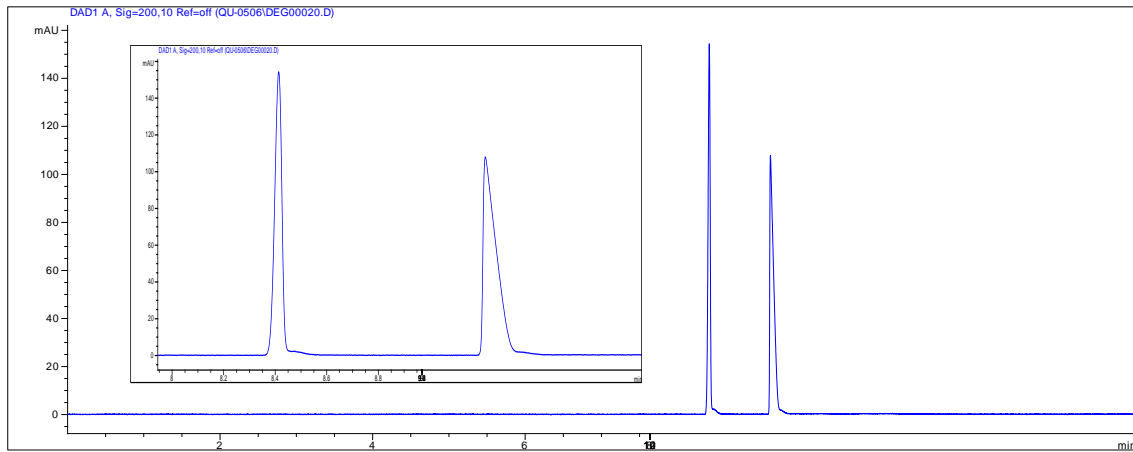


Figure 29 : Quétiapine et lidocaine sans dégradation à 200 nm

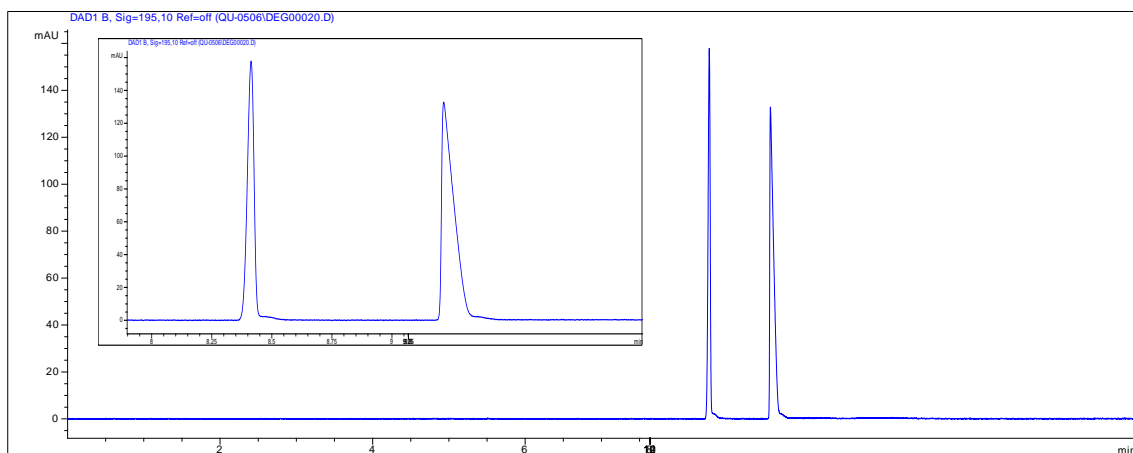


Figure 30 : Quétiapine et lidocaine sans dégradation à 195 nm

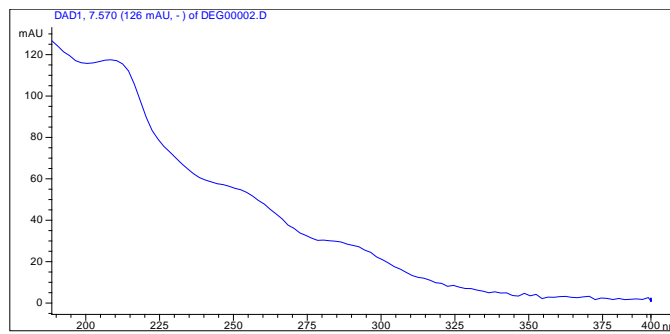


Figure 31 : Spectre UV : dégradation avec HCL 0.1 N

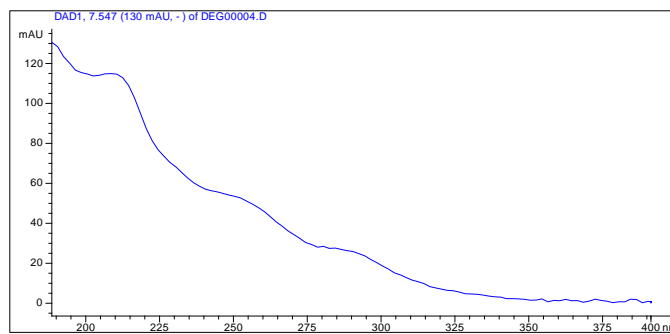


Figure 32 : Spectre UV : dégradation avec HCL 0.5 N

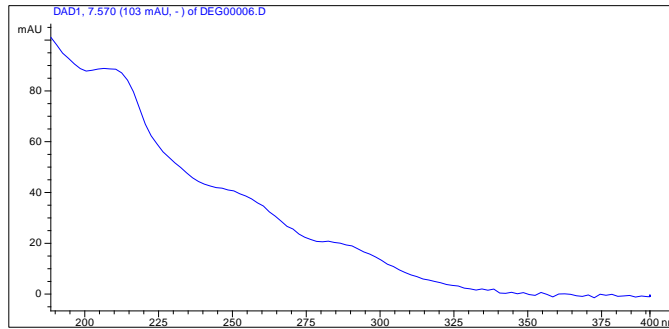


Figure 33 : Spectre UV : dégradation avec HCL 1 N

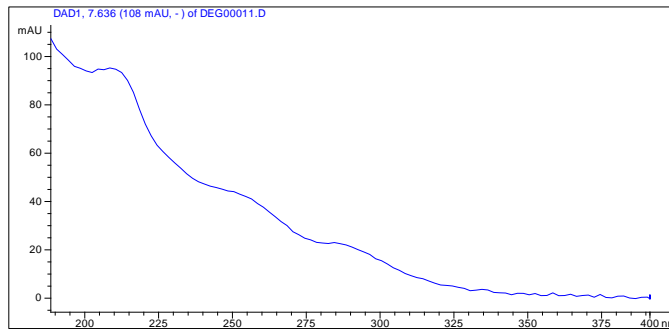


Figure 34 : Spectre UV : dégradation avec NaOH 0.1 N

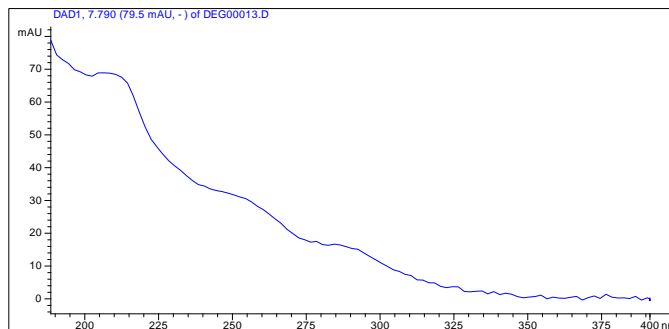


Figure 35 : Spectre UV : dégradation avec NaOH 0.5 N

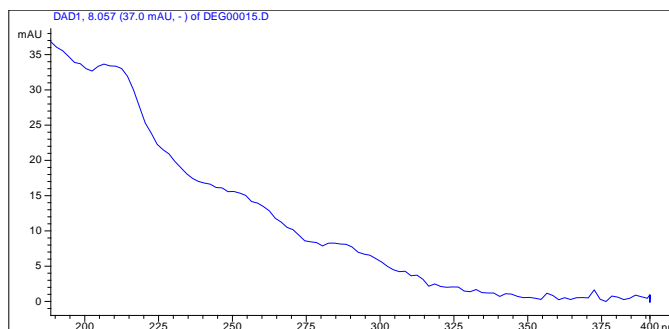


Figure 36 : Spectre UV : dégradation avec NaOH 1 N

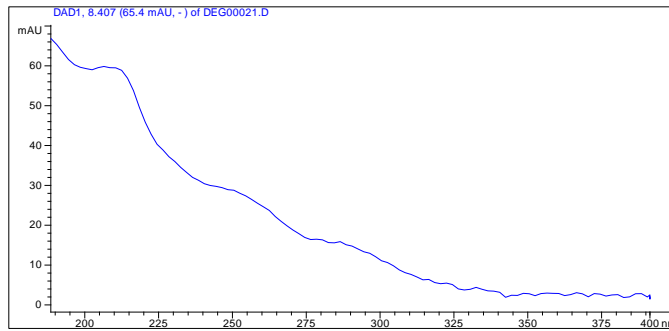


Figure 37 : Spectre UV : quétiapine sans dégradation

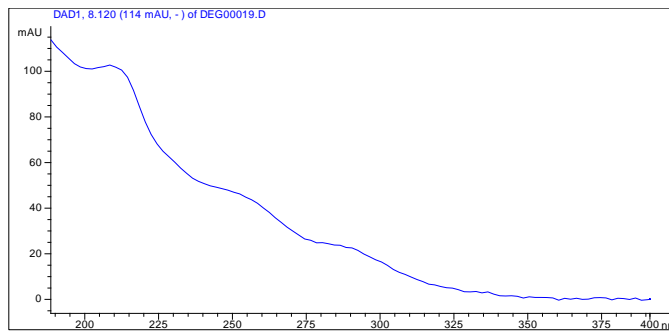


Figure 38 : Spectre UV : quétiapine à 80 °C

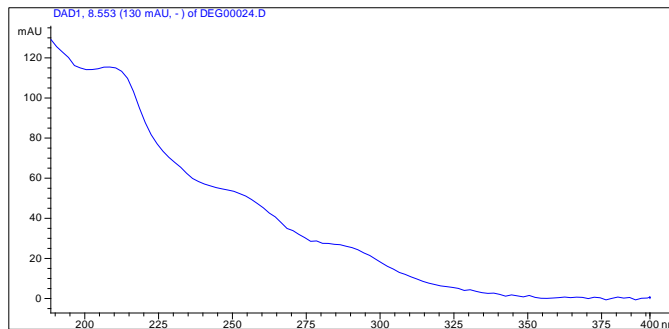


Figure 39 : Spectre UV : quétiapine et lidocaine sans dégradation

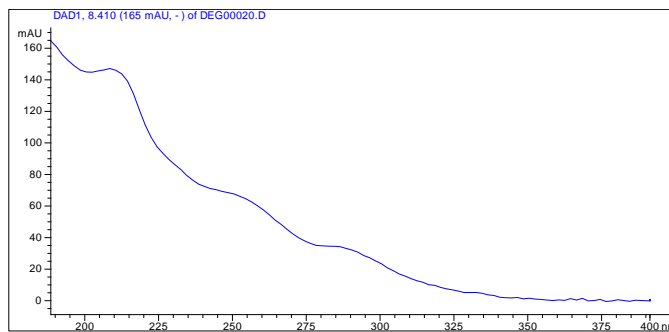
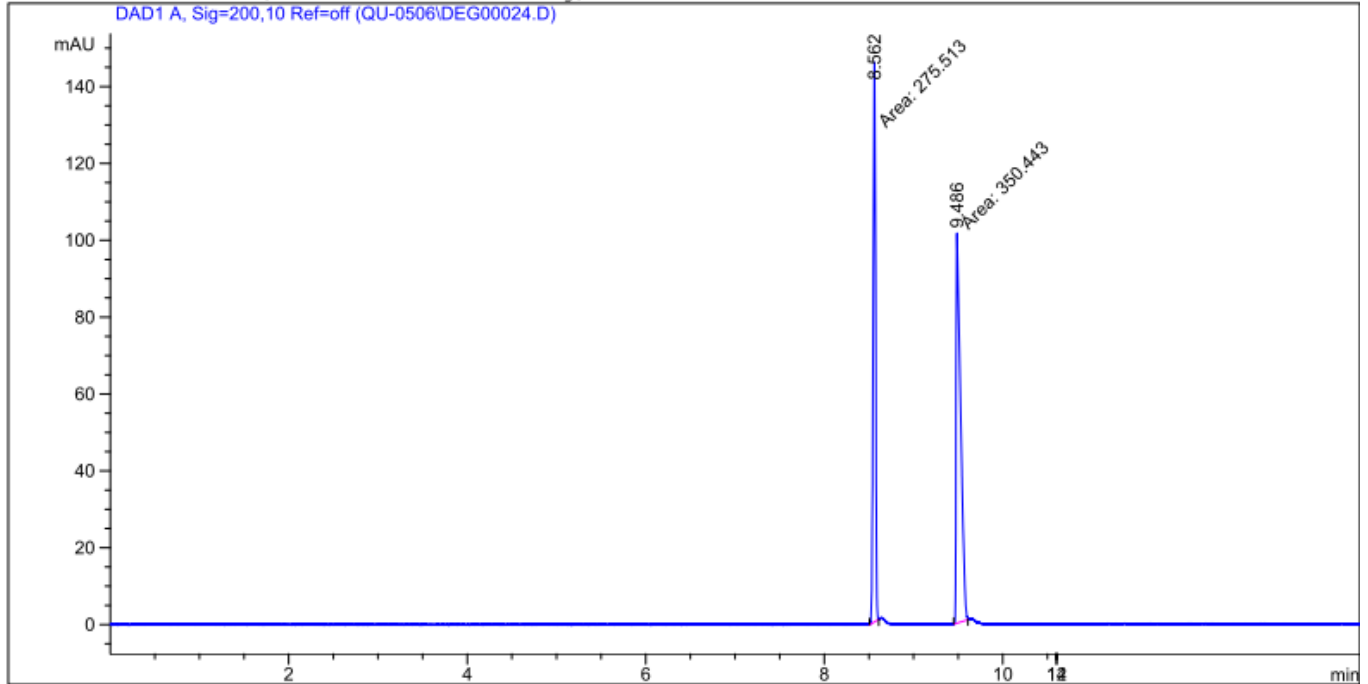


Figure 40 : Spectre UV : quétiapine et lidocaine à 80 °C

Annexe 15 : Exemple de rapport de la Chemstation

```

=====
Injection Date   : 05.06.2013 20:37:09          Seq. Line : 12
Sample Name     : QUET LIDO'                   Location  : Vial 12
Acq. Operator   : IMIR                        Inj       : 1
Acq. Instrument : Instrument 1
Acq. Method     : C:\HPCHEM\1\METHODS\CE\NALONG3.M
Last changed    : 07.05.2013 16:53:42 by imir
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\CE\NALONG1.M
Last changed    : 11.06.2013 15:14:07 by IMIR
                  (modified after loading)
=====
  
```



=====
Area Percent Report with Performance
=====

```

Area Calculation Mode : Measured Area
Multiplier           : 1.0000
Dilution              : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
  
```

```

Signal 1: DAD1 A, Sig=200,10 Ref=off
Results obtained with enhanced integrator! (parabolic interpolation)
  
```

MigTime [min]	k'	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Symm.	Width [min]	Plates	Resol	Select
						ution		ivity
8.562	-	275.51273	146.26678	1.34	0.0294	468417	-	-
9.486	-	350.44339	101.46677	0.24	0.0546	167325	12.92	1.11

=====
Indirect UV-Mode activated: range from -70 mAU to max. absorbance
*** End of Report ***

Annexe 16 : Test de stabilité

Tableau 53: Test de stabilité t4

Droite de calibration				
Conc	Std	ISTD (air)	STD/STD int	
80	529,2	305,6	0,577475435	
80	517,3	298,6	0,577227914	
100	485,8	353,4	0,72745986	
100	502,6	357,2	0,710704337	
120	546,1	464,2	0,850027467	
120	538,9	458,9	0,851549453	
		Pente	0,00683592	
		Ord.origine	0,03214878	
		R2 (coeff corrélation)	0,997664129	
Résultat des analyses				
Temperature ambiante				
ID	Std (Air)	ISTD (air)	STD/ISTD	Conc calculée
Quétiapine fumarate Orablend	538,7	393,05	0,72962688	102,0
Quétiapine fumarate Orablend	529,6	383,65	0,724414653	101,3
Quétiapine fumarate Orablend	550,8	398,35	0,72322077	101,1
Quétiapine Sandoz Orablend	534,95	381,6	0,713337695	99,6
Quétiapine Sandoz Orablend	554,45	394,55	0,711606096	99,4
Quétiapine Sandoz Orablend	555,9	394,45	0,709570067	99,1
Quétiapine Sandoz Cellulose	484,05	333,55	0,689081706	96,1
Quétiapine Sandoz Cellulose	518,9	354,1	0,682405088	95,1
Quétiapine Sandoz Cellulose	506	349,4	0,690513834	96,3
Quétiapine fumarate Sirop simple	530,75	380,05	0,716062176	100,0
Quétiapine fumarate Sirop simple	546,6	394,1	0,721002561	100,8
Quétiapine fumarate Sirop simple	549,45	395,75	0,72026572	100,7
			<i>Moyenne=%</i>	99
Frigo				
ID	Std (Air)	ISTD (air)	STD/ISTD	Conc calculée
Quétiapine fumarate Orablend	549,15	399,25	0,727032687	101,7
Quétiapine fumarate Orablend	546,3	396,95	0,726615413	101,6
Quétiapine fumarate Orablend	541,25	390,7	0,721847575	100,9
Quétiapine Sandoz Orablend	562	381,5	0,678825623	94,6
Quétiapine Sandoz Orablend	568,85	379,05	0,666344379	92,8
Quétiapine Sandoz Orablend	559,7	383,05	0,684384492	95,4
Quétiapine Sandoz Cellulose	478,85	315	0,657826042	91,5
Quétiapine Sandoz Cellulose	471,1	305,85	0,649225218	90,3
Quétiapine Sandoz Cellulose	500,25	324,25	0,648175912	90,1
Quétiapine fumarate Sirop simple	529,55		0,72986498	102,1
Quétiapine fumarate Sirop simple	524,3	380,95	0,726587831	101,6
Quétiapine fumarate Sirop simple	523,45	377,55	0,721272328	100,8
			<i>Moyenne=%</i>	97

Tableau 54 : Test de stabilité t7

Droite de calibration				
Conc	Std	ISTD (air)	STD/STD int	
80	363,8	219,3	0,602803738	
80	387,1	235,6	0,608628261	
100	377,2	283	0,750265111	
100	315,4	235,2	0,745719721	
120	421,8	386,1	0,915362731	
120	392	355,5	0,906887755	
		Pente	0,007635231	
		Ord.origine	-0,008578555	
		R2 (coeff corrélation)	0,997772835	
Résultat des analyses				
Temperature ambiante				
ID	Std (Air)	ISTD (air)	STD/ISTD	Conc calculée
Quétiapine fumarate Orablend	397,75	310	0,779384035	103,2
Quétiapine fumarate Orablend	384,05	292,9	0,762661112	101,0
Quétiapine fumarate Orablend	373,45	284,25	0,76114607	100,8
Quétiapine Sandoz Orablend	423,4	319,65	0,754959849	100,0
Quétiapine Sandoz Orablend	401,25	302,5	0,753894081	99,9
Quétiapine Sandoz Orablend	507,8	380,75	0,749803072	99,3
Quétiapine Sandoz Cellulose	433,1	326,55	0,753982914	99,9
Quétiapine Sandoz Cellulose	370,4	278	0,750539957	99,4
Quétiapine Sandoz Cellulose	405,7	306,1	0,754498398	99,9
Quétiapine fumarate Sirop simple	408,25	313,8	0,768646663	101,8
Quétiapine fumarate Sirop simple	390,3	296,6	0,75992826	100,7
Quétiapine fumarate Sirop simple	435,25	330,1	0,758414704	100,5
			<i>Moyenne=%</i>	101
Frigo				
ID	Std (Air)	ISTD (air)	STD/ISTD	Conc calculée
Quétiapine fumarate Orablend	293,85	227,25	0,773353752	102,4
Quétiapine fumarate Orablend	370,85	283,55	0,76459485	101,3
Quétiapine fumarate Orablend	320,4	244,8	0,764044944	101,2
Quétiapine Sandoz Orablend	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Quétiapine Sandoz Orablend	424,35	318,1	0,749617061	99,3
Quétiapine Sandoz Orablend	438,6	324,25	0,739284086	97,9
Quétiapine Sandoz Cellulose	462,2	333,9	0,722414539	95,7
Quétiapine Sandoz Cellulose	456	327,1	0,717324561	95,1
Quétiapine Sandoz Cellulose	443,35	314,9	0,71027405	94,1
Quétiapine fumarate Sirop simple	419,4	314,45	0,749761564	99,3
Quétiapine fumarate Sirop simple	410,25	310,1	0,755880561	100,1
Quétiapine fumarate Sirop simple	420,15	313,9	0,747114126	99,0
			<i>Moyenne=%</i>	99

Tableau 55 : Test de stabilité T14

Conc	Std	ISTD (air)	STD/STD int	
80	337,1	210	0,622960546	
80	333,9	205,8	0,616352201	
100	329,1	253	0,768763294	
100	330,8	255,5	0,772370012	
120	328,8	306,1	0,930961071	
120	325,5	299,9	0,921351767	
Pente			0,007662501	
Ord.origine			0,005876369	
R2 (coeff corrélation)			0,999129926	
Résultat des analyses				
Temperature ambiante				
ID	Std (Air)	ISTD (air)	STD/ISTD	Conc calculée
Quétiapine fumarate Orablend	318,2	251,65	0,790854808	102,4
Quétiapine fumarate Orablend	376,4	295,4	0,784803401	101,7
Quétiapine fumarate Orablend	372,35	291,55	0,782999866	101,4
Quétiapine Sandoz Orablend	335,55	267,55	0,797347638	103,3
Quétiapine Sandoz Orablend	352,2	273,55	0,776689381	100,6
Quétiapine Sandoz Orablend	329,25	255,35	0,775550494	100,4
Quétiapine Sandoz Cellulose	359,3	270,9	0,753966045	97,6
Quétiapine Sandoz Cellulose	360,9	270,45	0,749376559	97,0
Quétiapine Sandoz Cellulose	383,8	275,65	0,718212611	93,0
Quétiapine fumarate Sirop simple	502,5	407,8	0,811542289	105,1
Quétiapine fumarate Sirop simple	560,15	417	0,744443453	96,4
Quétiapine fumarate Sirop simple	513,8	391,95	0,762845465	98,8
			<i>Moyenne=%</i>	100
Frigo				
ID	Std (Air)	ISTD (air)	STD/ISTD	Conc calculée
Quétiapine fumarate Orablend	467,65	374,95	0,801774832	103,9
Quétiapine fumarate Orablend	479,8	384,1	0,800541892	103,7
Quétiapine fumarate Orablend	459,4	366,55	0,79788855	103,4
Quétiapine Sandoz Orablend	506,45	389,6	0,769276335	99,6
Quétiapine Sandoz Orablend	449,2	339,5	0,755788068	97,9
Quétiapine Sandoz Orablend	525,1	404,85	0,770996001	99,9
Quétiapine Sandoz Cellulose	427,1	317,5	0,743385624	96,2
Quétiapine Sandoz Cellulose	473,6	335,2	0,70777027	91,6
Quétiapine Sandoz Cellulose	454,7	326,05	0,717066197	92,8
Quétiapine fumarate Sirop simple	650,5		0,710914681	92,0
Quétiapine fumarate Sirop simple	576,2	415	0,720236029	93,2
Quétiapine fumarate Sirop simple	550,5	395,45	0,718346957	93,0
			<i>Moyenne=%</i>	97

Tableau 56 : Moyenne des recouvrements des 4 formulations aux temps de prélèvement effectué

	Stabilité T4 [%]		Stabilité T7 [%]		Stabilité T14 [%]	
	25°C	4°C	25°C	4°C	25°C	4°C
Formule 1	101,47	101,38	101,7	101,6	101,8	103,7
Formule 2	99,39	94,27	99,7	98,6	101,4	99,1
Formule 3	95,84	90,64	99,7	95	97,3	93,9
Formule 4	100,49	101,49	101	99,5	100,1	92,7

Le t0 n'a pas pu être effectué donc on considère les valeurs du t4 comme étant à 100 % afin de comparer la stabilité par rapport à la préparation de départ.

Tableau 57 : Moyenne des recouvrements ajustés

	Stabilité T4 [%]		Stabilité T7 [%]		Stabilité T14 [%]	
	25°C	4°C	25°C	4°C	25°C	4°C
Formule 1	100	100	100	100	100	102
Formule 2	100	100	100	105	102	105
Formule 3	100	100	104	105	102	104
Formule 4	100	100	101	98	100	91

Calculs des recouvrements ajustés :

Stabilité à t7 de la formule 1 à température ambiante, soit R son recouvrement :

$$R = R_{non\ ajusté} * 100/Rf1$$

Équation 25

$$R = 101.7 * 100/101.47$$

$$R = 100 \%$$

avec Rf1 le recouvrement de la formule 1 à température ambiante et au prélèvement T4.