



Préparation de gélules pédiatriques de mélatonine dans le cadre d'un essai clinique

C. Bergamelli, Mamadou-Lamine Tall, D. Salmon, C. Gérard, Fabrice Pirot,
Christine Pivot

► To cite this version:

C. Bergamelli, Mamadou-Lamine Tall, D. Salmon, C. Gérard, Fabrice Pirot, et al.. Préparation de gélules pédiatriques de mélatonine dans le cadre d'un essai clinique. Hopipharm, May 2013, Lyon, France. 2013. hal-00848069

HAL Id: hal-00848069

<https://hdl.handle.net/10171/10171/hal-00848069>

Submitted on 20 Oct 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

PREPARATION DE GELULES PEDIATRIQUES DE MELATONINE DANS LE CADRE D’UN ESSAI CLINIQUE

C. Bergamelli¹, L. Tall¹, D. Salmon^{1,2}, C. Gérard¹, F. Pirot^{1,2}, C. Pivot¹

1:Pharmacie, Groupement hospitalier Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon

2:Laboratoire de Pharmacie Galénique Industrielle, EA 4169, Faculté de Pharmacie de Lyon, Université Claude Bernard Lyon-1

INTRODUCTION

En 2012, l'autisme, deuxième pathologie infantile développementale, a été déclaré grande cause nationale en France.

Des troubles du sommeil sont associés à cette pathologie dans 43 % à 83 % des cas.

Or, les taux sanguins de mélatonine chez certains enfants autistes se sont avérés anormalement abaissés, suggérant l'implication de cette hormone dans l'étiologie de ces troubles du sommeil.

Le but de ce projet a été de développer une préparation pédiatrique hospitalière expérimentale de mélatonine, afin d'évaluer l'amélioration des troubles du sommeil dans un essai clinique randomisé en double aveugle contre placebo.

Les objectifs spécifiques du travail comportaient la mise en forme galénique de gélules de mélatonine et la mise au point d'une méthode analytique de dosage du principe actif (PA).



Fig 1 : A gauche, poudre titrée de mélatonine au 1/20



Fig 2 : A droite, 50 gélules n°4 de mélatonine à 0,5 mg

Matériel et méthodes

La préparation de gélules dosées à 0,5 mg/ 2 mg/ 6 mg a nécessité la réalisation intermédiaire d'une poudre titrée de mélatonine permettant de s'affranchir (i) des pesées de faibles doses de PA et (ii) des hétérogénéités de mélange avec les excipients.

Dans un premier temps, une poudre titrée de mélatonine au 1/20 a été réalisée en mélangeant 100 mg de PA dans 1,90 g de cellulose microcristalline (excipient).

Un lot de 50 gélules n 4 à 0,5 mg a été préparé en mélangeant 0,5 g de poudre titrée avec 2,85 g d'excipient.

Un dosage de la mélatonine en solution alcoolique (méthanol) a aussi été mis au point par spectrophotométrie UV à 277 nm.

La répétabilité et la reproductibilité de cette méthode de dosage étaient inférieures à 1,5 %.

Résultats et discussion

La réalisation de poudre titrée de mélatonine a permis de réaliser des gélules n 4 à 0,5 mg présentant une uniformité de masse (CV = 5 %) satisfaisante et une uniformité de teneur conforme (CV < 3,5 %).

La méthode de dosage par spectrophotométrie UV permet une analyse rapide et fiable du contenu en mélatonine dans les gélules.

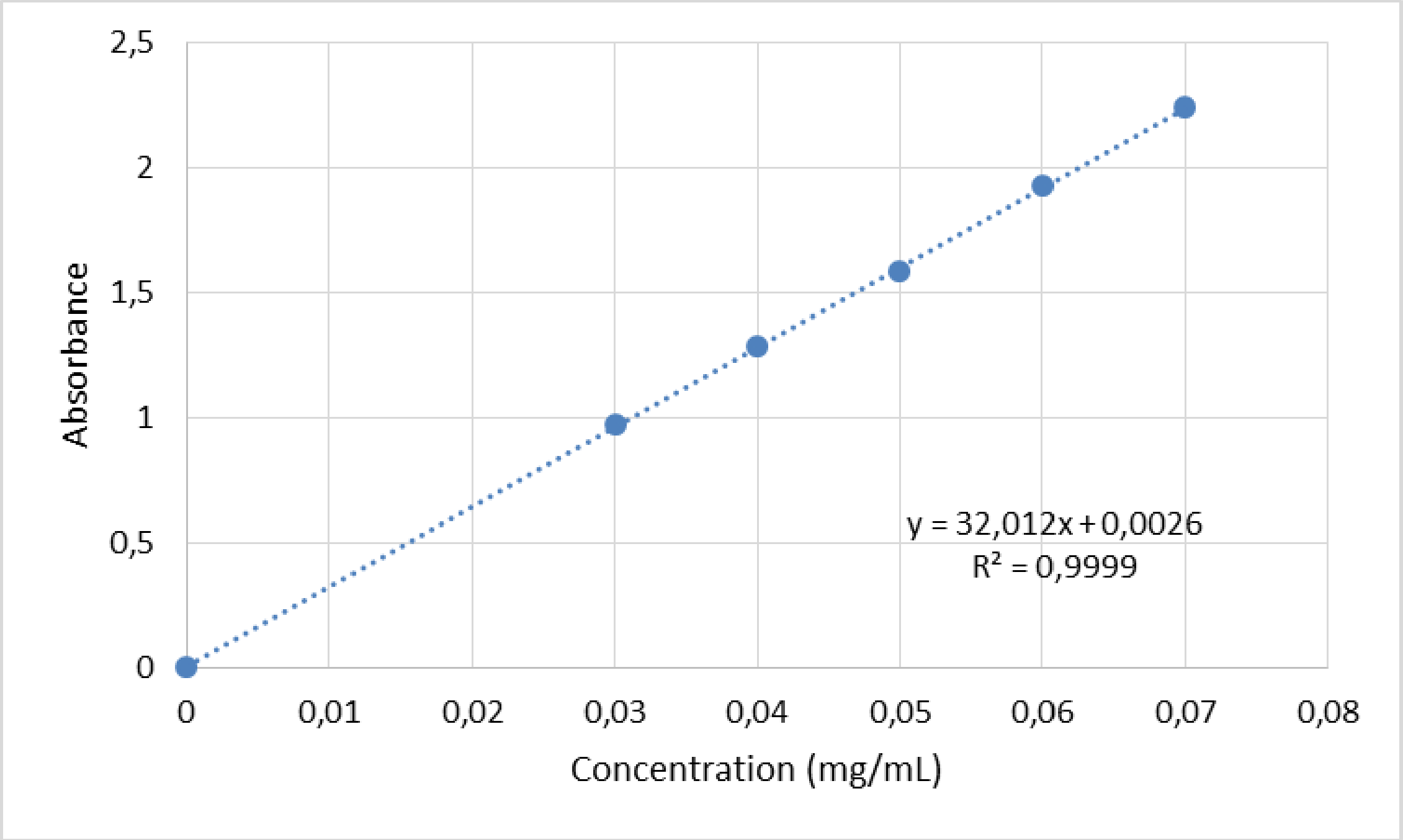


Fig 3 : Droite d'étalonnage du dosage spectrophotométrique de la mélatonine en solution alcoolique.

Echantillon	Teneur en mélatonine (mg)	Absorbance (277 nm)
Mesure 1	0,494	1,586
Mesure 2	0,503	1,614
Mesure 3	0,497	1,594
Mesure 4	0,507	1,624
Mesure 5	0,506	1,624
Mesure 6	0,507	1,626

Tableau 1 : Valeurs de répétabilité de la méthode de dosage d'une gélule de mélatonine à 0,5 mg.
Teneur moyenne (mg) : 0,502 +/- 0,54 %

Echantillon	Teneur en mélatonine (mg)	Absorbance (277 nm)
Gélule 1	0,500	1,604
Gélule 2	0,514	1,649
Gélule 3	0,506	1,623
Gélule 4	0,517	1,657
Gélule 5	0,517	1,658
Gélule 6	0,513	1,645

Tableau 2 : Valeurs de reproductibilité de la méthode de dosage de 6 gélules de mélatonine à 0,5 mg.
Teneur moyenne (mg) : 0,511 +/- 0,66 %

CONCLUSION

La fabrication de gélules de mélatonine faiblement dosées a donc été réalisée avec succès, permettant d'assurer la mise à disposition des unités thérapeutiques en conformité avec les exigences réglementaires dans le cadre d'un essai clinique.