

Poster N°143

Rôle d'un laboratoire de contrôle de la qualité dans la validation d'une dosage et dans une étude de stabilité de poches pour perfusion d'Acétylcystéine

Damien BRUN¹, Alexandre BENECH¹, Thibaut MEKIDECHE¹, Charleric BORNET², Christophe CURTI¹, Patrice VANELLE¹

1: Service de la Qualité et de l'Information Pharmaceutiques, Conception AP-HM, 147 boulevard Baille, 13005 Marseille

2: Pharmacie, Conception AP-HM, 147 boulevard Baille, 13005 Marseille

Introduction:

L'acétylcystéine est un acide aminé non-essentiel utilisé comme antidote dans les intoxications au paracétamol. Son utilisation à l'AP-HM repose sur une reconstitution à partir d'un solution injectable pour perfusion à 5g/25mL (HIDONAC®). Sa stabilité décrite à 60 h dans des poches de G5%¹ empêche l'utilisation le week-end de poches préparées à l'avance.

Objectif:

L'objectif de ce travail est de valider une méthode de dosage indicatrice de stabilité par Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) et de réaliser une étude de stabilité des poches de perfusion d'acétylcystéine.

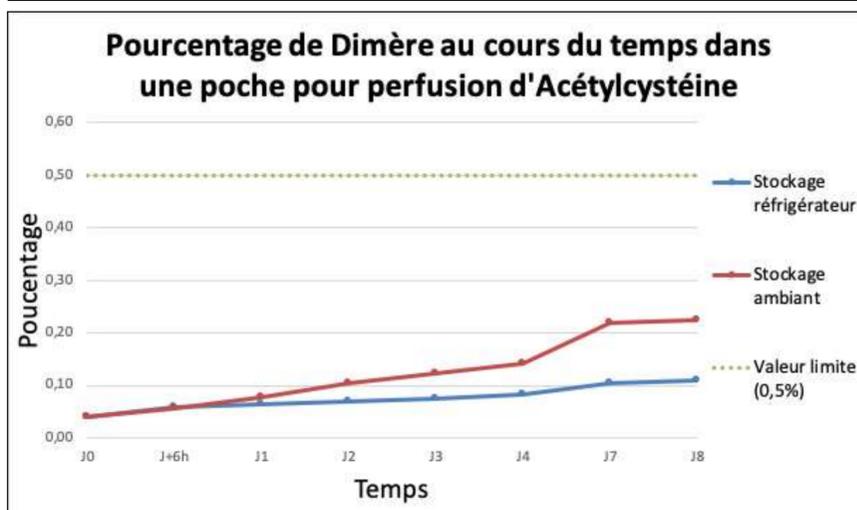
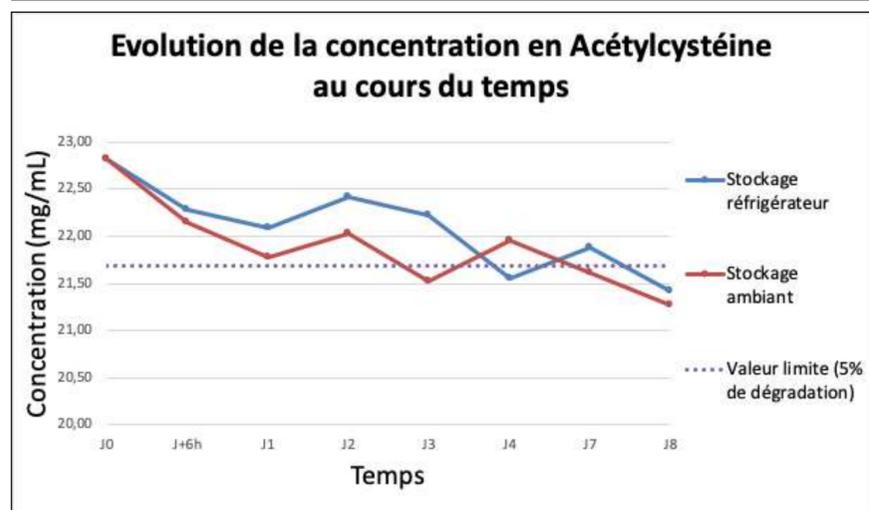
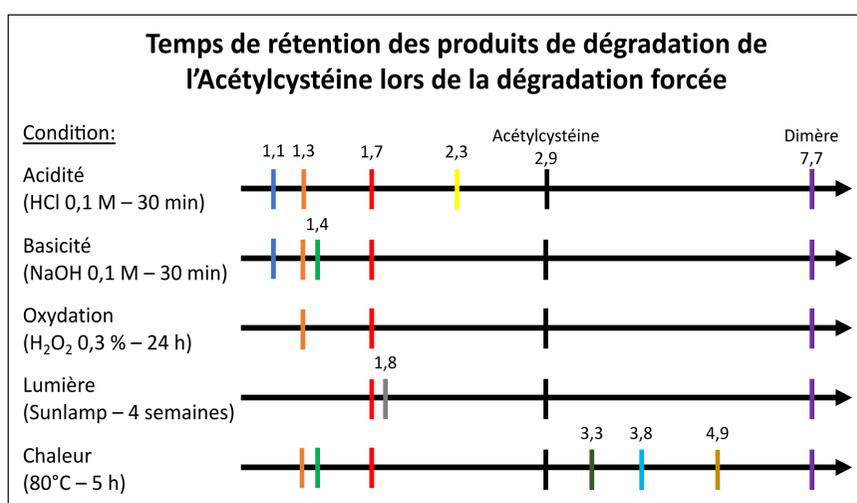
Matériels & Méthodes:

Le dosage HPLC en phase inverse (colonne octadécylsilylée XTERRA® 4.6x250mm RP18 5µm ; phase mobile : eau/acétonitrile (97/3) ajustée à pH 3) a été validé sur deux Ultimate DIONEX 3000 automatique (logiciel Chroméléon).

Une étude de dégradation forcée en accord avec les recommandations du GERPAC-SFPC, a été menée pour vérifier la spécificité de la méthode de dosage. L'étude de stabilité a été conduite à 25°C et entre 2-8°C pendant 8 jours.

Résultats:

Etude de l'Exactitude				
Fidélité intermédiaire	Concentration (mg/mL)	0,45	0,5	0,55
	Nombre de séries	6	6	6
	Nombre de mesures par série	3	3	3
	Moyenne	0,44	0,49	0,54
	Ecart-type	0,012	0,01	0,005
Justesse	Biais absolu (mg/mL)	-0,008	-0,008	-0,01
	Biais relatif (%)	-1,8	-1,7	-2,1
	Taux de recouvrement (%) (effet matrice et justesse)	98	98	98



Discussion et conclusion:

Les résultats montrent que les préparations des poches d'acétylcystéine restent stables (+/- 5% de la teneur moyenne à J0) jusqu'à 48 h en stockage à 25°C et 72 h entre 2-8°C.

Nous avons également noté l'augmentation significative d'un produit de dégradation. La structure chimique de la N-acétylcystéine (présence d'un thiol) suggère la possibilité d'une dimérisation en condition oxydative. Ce point a pu être confirmé par comparaison avec le chromatogramme d'une solution étalon du dimère puis ce dimère a été quantifié par HPLC. Sa teneur n'a pas franchi la limite de 0,5% (par rapport à l'acétylcystéine) fixée par la Pharmacopée européenne.

La stérilité de la préparation, évaluée à J0, J4 et J8 n'a révélé aucune contamination en stockage à 25°C et entre 2-8°C. En complément, le dosage des endotoxines et la détermination de la contamination particulière seront réalisés à J0, J4 et J8. Ces résultats, s'ils sont conformes, nous permettront de confirmer mais aussi d'étendre la stabilité de la préparation d'acétylcystéine de 60 h à 72 h en cas stockage entre 2-8°C.

Référence:

1. Dribben WH, Porto SM, Jeffords BK. Stability and microbiology of inhalant n-acetylcysteine used as an intravenous solution for the treatment of acetaminophen poisoning. Ann Emerg Med. 2003, 42, 9-13.