

INTRODUCTION

La mercaptopurine est un agent cytotoxique utilisé notamment dans le traitement des Leucémies Aiguës Lymphoïdes de l'enfant. Actuellement, en France, elle n'est commercialisée que sous forme de comprimés dosés à 50 mg (Purinethol®) ce qui rend difficile les administrations des doses quotidiennes chez l'enfant -calculées en fonction de la surface corporelle - comprises entre 10 et 60 mg. Afin de répondre au besoin d'adaptation individuelle de posologie de mercaptopurine des jeunes enfants et au risque lié à la manipulation de cytotoxiques pulvérulents par les utilisateurs, il a été décidé de préparer une suspension buvable prête à l'emploi.

L'objectif de ce travail était donc de valider la stabilité de la suspension de mercaptopurine avant son utilisation.

MATERIELS ET METHODES

Une suspension buvable de mercaptopurine à 5mg/ml a été formulée à partir de vecteurs prêts à l'emploi, ORA-SWEET® et ORA-PLUS®.

Les études de stabilité chimique et microbiologique ont été réalisées sur 6 échantillons, 3 conservés à température ambiante, 3 conservés entre +2 et +8°C. Deux prélèvements ont été effectués, un pour analyse chimique, l'autre pour analyse microbiologique à T0, T+7jours, T+30j, T+37j et T+122j. La suspension a été considérée comme stable si la concentration de mercaptopurine ne variait pas de plus de 10% de la concentration initiale, sans formation de produits de dégradations, et si aucune contamination microbiologique n'était apparue durant le stockage.

Conditions chromatographiques :

-colonne Prontosil 120-5-C18-H 125x4mm 5µm,

-phase mobile : tampon phosphate pH=2.27, Acétonitrile, Méthanol (96,3,2, V/V),

-débit 1ml/min acquisition pendant 10min,

-longueur d'onde d'intérêt 324nm et 250nm

RESULTATS

Validation de la méthode HPLC

Répétabilité

Pente	R ₀	r
8,6E-06	0,0396	0,9997

	Concentration Théorique (mg/ml)					QC Concentration Moyenne (mg/ml)	
	1,25	2,5	6,25	8,3	12,5	3,5	7,5
Moyenne	1,259	2,53	6,06	8,11075	12,55	3,774	7,701
Ecart type	0,0365	0,0328	0,1560	0,1401	0,1485	0,0623	0,2083
Précision	2,90%	1,29%	2,57%	1,73%	1,56%	1,7%	2,7%
Inexactitude	0,7%	1,2%	-3,0%	-2,3%	0,4%	7,8%	2,7%

Reproductibilité 4 jours

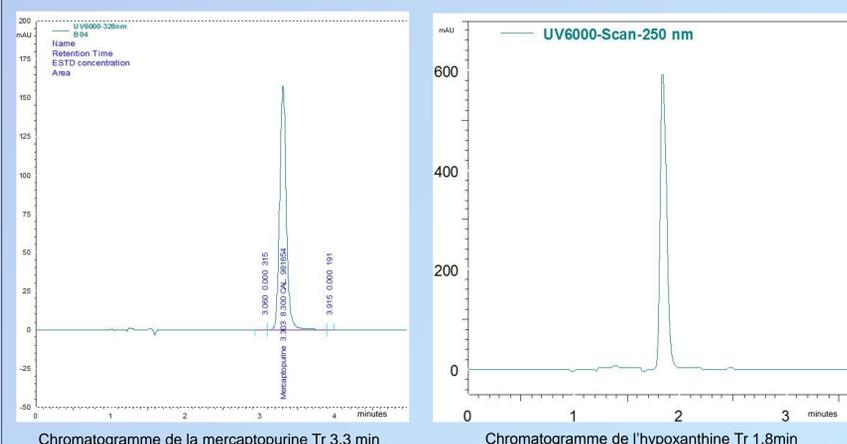
	Concentration Théorique (mg/ml)					QC Concentration Moyenne (mg/ml)		Pente	R ₀	r
	1,25	2,5	6,25	8,3	12,5	3,5	7,5			
Moyenne	1,255	2,475	6,310	8,284	12,49	3,73	7,58	8,3E-06	0,062	0,999
Ecart type	0,01	0,046	0,088	0,123	0,110	0,15	0,17	1,3E-07	0,031	1E-04
Précision	0,73%	1,85%	1,39%	1,49%	0,88%	4,1%	2,2%	1,53%	50,1%	0,01%
Inexactitude	0,40%	-1,0%	0,96%	-0,2%	-0,07%	6,5%	1,1%			

Etude de stabilité microbiologique

La qualité microbiologique est conforme à la pharmacopée Européenne jusqu'à T+133jours pour les deux conditions de stockage.

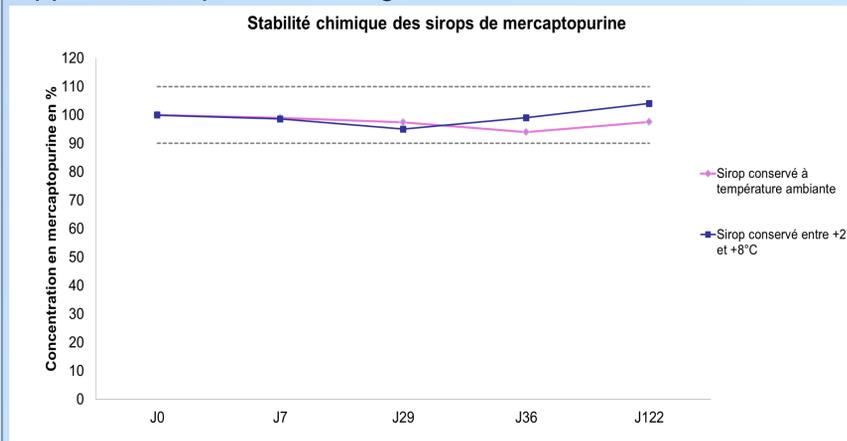
Séparation des produits de dégradation

Le produit de dégradation majoritaire de la mercaptopurine, d'après la Pharmacopée Européenne est l'hypoxanthine. La méthode permet de la séparer de la mercaptopurine.



Etude de stabilité chimique

La teneur de la suspension à T+122jours, reste stable à température ambiante comme entre +2 et +8°C sans apparition de produit de dégradation.



DISCUSSION ET CONCLUSION

La préparation de suspension buvable de mercaptopurine permet d'améliorer l'adaptation individuelle des doses quotidiennes par rapport aux comprimés, tout en évitant les manipulations de cytotoxiques pulvérulents par les parents. La stabilité de 4 mois validée ici rend possible la préparation à l'avance des suspensions buvables compatible avec une utilisation en pratique clinique.