

Formulation et contrôle d'une préparation hospitalière orale pédiatrique de fumarate ferreux à 0,1%

C.Marchand¹, E.Marilly¹, L.Bossy¹, A.Martelin¹, S.Filali¹, D.Salmon^{1,2}, C.Merienne¹, C.Pivot¹, F.Pirot^{1,2}

¹Pharmacie, Hôpital Edouard-Herriot, Lyon, France. ²Laboratoire de Pharmacie Galénique Industrielle, ISPB, Lyon, France.

Contexte :

Ascorbate ferreux :
suspecté de majorer la survenue de
rectorragies en néonatalogie



Fumarate ferreux :
indisponible sur le territoire national



Sollicitation de notre pharmacie à usage intérieur pour
mettre à disposition une formulation orale pédiatrique
de fumarate ferreux (FF)

Objectifs :

1/Mise au point d'une préparation
hospitalière (PH) de FF (0,1%) adaptée
à un usage oral pédiatrique

2/Validation d'une méthode analytique permettant le contrôle
de teneur de FF par spectrométrie d'émission atomique à
plasma micro-ondes (MP-AES).

Matériels et méthodes :

La dispersion du FF était réalisée à l'aide d'un appareil de dispersion haute performance, dans un mélange liquide commercial prêt à l'emploi, adapté à l'usage pédiatrique et facilitant l'acceptabilité.

Le dosage du FF était réalisé par spectromètre d'émission atomique par plasma micro-ondes MP-AES. La longueur d'onde de quantification du fer était de 371,9 nm. La validation analytique était menée par construction du profil d'exactitude selon les recommandations de la SFSTP¹. Il permet d'estimer la linéarité, la fidélité, la justesse, les limites de quantification ainsi que l'estimation de l'inexactitude de mesure en fonction des concentrations.

Le développement a inclus une recherche d'un potentiel effet matrice dans le mélange liquide commercial selon les recommandations des Annales de Toxicologie Analytique². La suspension buvable de FF était diluée au 1000^{ème} dans une solution d'acide nitrique à 1%.

Tableau 1 : Caractéristiques de la PH

Paramètres	PH	
Osmolalité	170 mOsm/L	
Composition du mélange liquide commercial prêt à l'emploi	Eau purifiée	Masquant d'amertume Arôme caramel Sucralose Sorbate de potassium
	Glycérol	
	Hydroxyéthylcellulose	
	Acide citrique monohydrate Sodium citrate dihydrate	
Concentration FF	1 mg/mL	

Tableau 2 : Caractéristiques physico-chimiques du FF

Paramètres	Fumarate ferreux
Formule brute	C ₄ H ₂ FeO ₄
Masse moléculaire	169,9 g/mol
Solubilité dans l'eau	13 mg/L
Log P	0,83

Résultats :

Aucun signe d'instabilité (e.g., modification de couleur, floculation, sédimentation) de la PH n'a été observé au cours du stockage à température ambiante.

L'effet matrice observé dans le véhicule doublait l'intensité du signal. Le protocole de validation « V5 » était alors utilisé, impliquant une calibration en présence de la matrice. Les paramètres de justesse, de répétabilité et de reproductibilité étaient conformes aux spécifications dans le domaine de validité des gammes (respectivement < 10%, 5% et 8%).

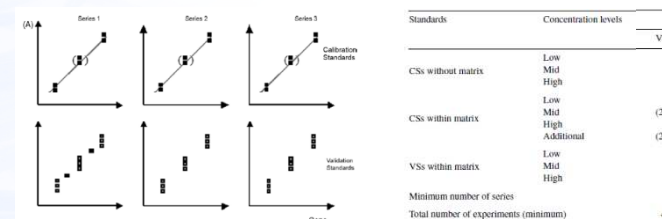


Figure 1 : Description du protocole V5 : présence d'un effet matrice ;
CSs: calibration standards; V5s: validation standards.

Tableau 3 : Critères de validation de la méthode de dosage

R ² n = 6 4 ddi (> 95%)	PRECISION (< ± 10%)	RECOUVREMENT (90 - 110 %)	REPETABILITE (<5%)			REPRODUCTIBILITE (<8%)		
			BAS	MOYEN	HAUT	BAS	MOYEN	HAUT
0,98	0,52%	100,52%	3,21%	2,79%	2,40%	3,10%	2,55%	2,41%

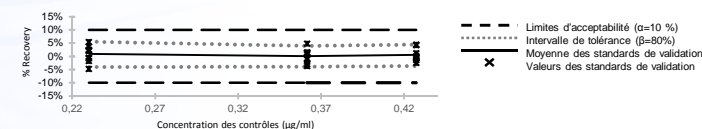


Figure 2 : Profil d'exactitude de la méthode de dosage

Discussion / Conclusion :

La simplicité de la mise en œuvre de la PH et la validation d'un contrôle de teneur sur la totalité du mélange avant répartition dans des contenants individuels sont de nature à garantir une sécurité d'emploi du FF pour un usage pédiatrique.

¹Ph. Hubert et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 45 (2007) 70–81
²Annales de Toxicologie Analytique, vol. XVI, n° 2, 2004