

Introduction

En réanimation néonatale (RNN) et en néonatalogie (NN), l'acide folique (AF) est utilisé afin de corriger les anémies macrocytaires survenant lors des premières semaines de vie chez les prématurés, lorsque ces derniers restent anémiques malgré les injections de fer. La posologie est alors de 2,5 mg/jour, mais les comprimés disponibles sont dosés à 5 mg.

→ **Objectif** : Mise au point d'une préparation hospitalière d'acide folique à 2,5 mg avec développement de sa méthode de dosage et étude de sa stabilité

Matériel et méthodes

1. Formulation:

- Acide folique : 2,5 mg
- QSP lactose monohydraté pour la production de 100 gélules n°4

2. CLHP – Instrumentations et conditions analytiques

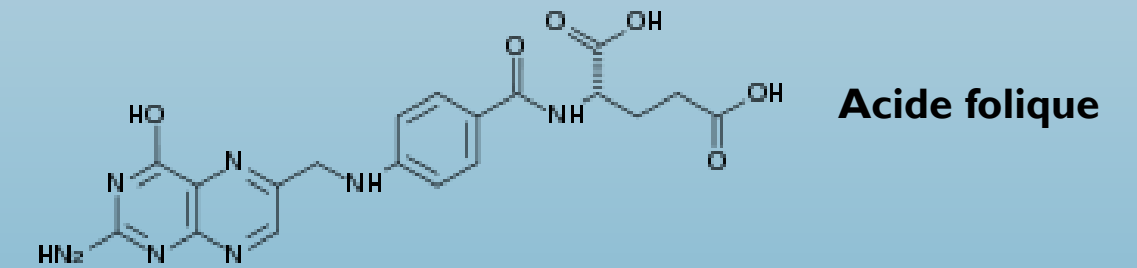
- CLHP : Hitachi® L-2130, DAD L2455, logiciel EZChrom Elite®
- Colonne : Kinetex® 5 µ, C18, 100A, 150x4,6 mm
- Phase mobile : Eau/Méthanol R (88/12), tampon phosphate, débit : 0,6 mL/min, volume d'injection : 20 µL.

3. Etude de dégradation forcée (Guide de stabilité du GERPAC)

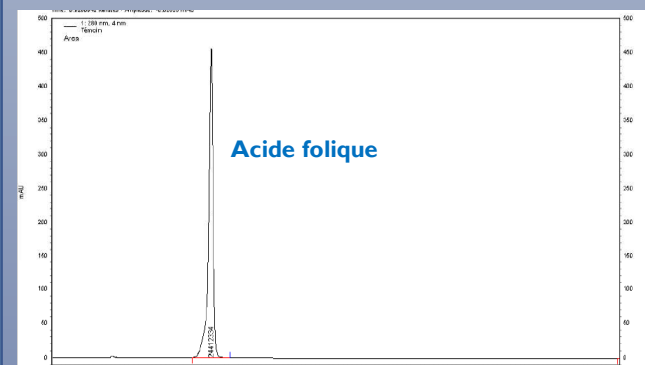
L'acide folique est soumis à plusieurs conditions de dégradation : hydrolyse acide et basique (respectivement HCl et NaOH), thermique, photo-dégradation et oxydation (H₂O₂).

4. Procédure de validation de méthode (ICH/SFSTP) : linéarité sur l'intervalle de concentrations [35 - 65] µg/L pour une concentration cible de 50 µg/L, effet matrice, reproductibilité, répétabilité, exactitude.

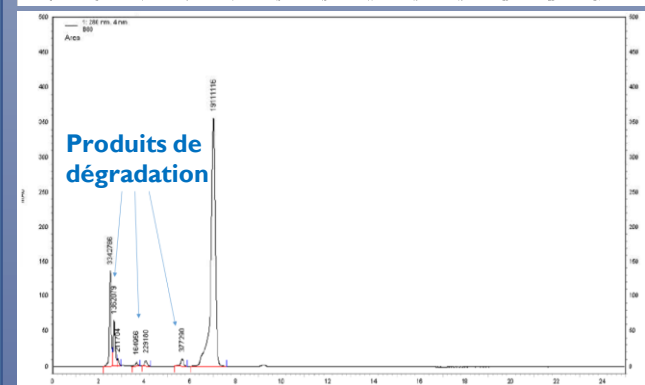
5. Stabilité : sur 1 an à 21 ± 2°C et 50 ± 5 % d'humidité résiduelle, conditionnement dans des blisters opaques.



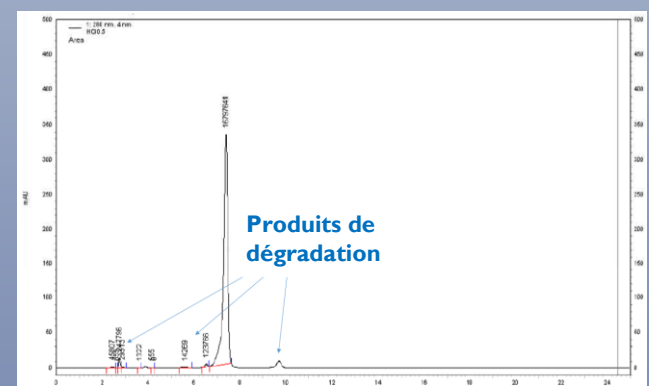
I. Etude de dégradation forcée



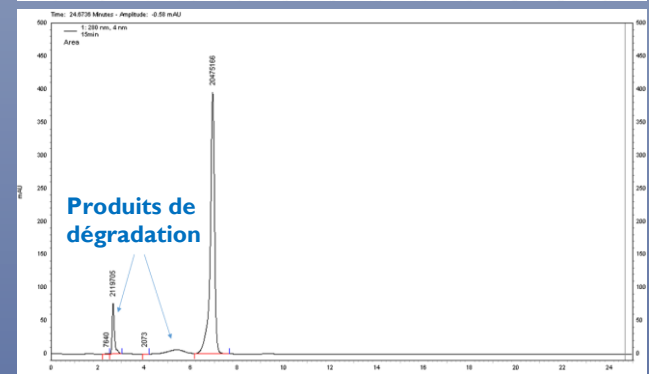
■ Témoin



■ Photo-dégradation : après 15 minutes d'exposition à la lumière naturelle, environ 15 % de dégradation.



■ Oxydation : 20 % de l'acide folique est dégradé en présence d'H₂O₂ à 3 % et chauffé à 80° C.



■ Hydrolyse basique, aucun effet, mais acide (HCl à 0,5 M) : ≈ 25 % de l'acide folique a été dégradé.

Résultats

II. Validation de la méthode

La méthode est linéaire dans l'intervalle de concentrations [35 - 65] µg/L (p_{value} > 0,05 au risque α 5 %). Aucun effet matrice n'a été mis en évidence au risque α 5 %.

La méthode est répétable (CV = 1,84 %), reproductible (CV = 2,12 %) et exacte [98,85 - 101,23] % à la concentration cible de 50 µg/L.

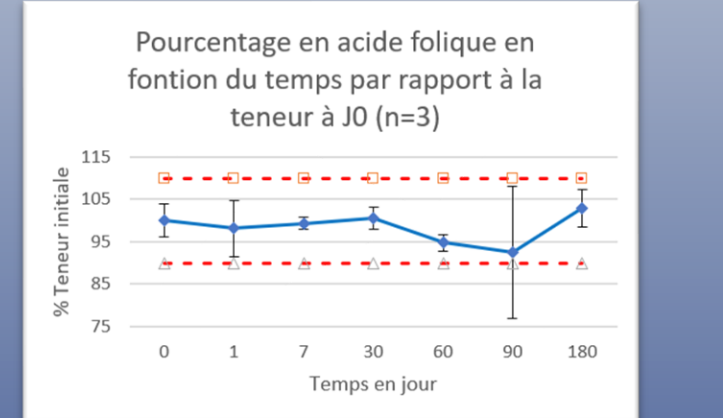
III. Stabilité

L'uniformité de teneur du lot a été contrôlée sur 10 gélules (PE 2.9.6).

La pureté du pic a été vérifiée pour chaque chromatogramme.

Aucun produit de dégradation n'a été visualisé.

L'aspect de la poudre était le même.



→ **Conclusion** : Gélules d'acide folique stables sur au moins 6 mois, à un dosage adapté à l'utilisation en routine et permettant d'anticiper les besoins des deux services.