

Introduction

La carence martiale concerne 25 à 85 % des nouveau-nés prématurés au cours des six premiers mois de vie, avec un risque d'autant plus élevé que l'âge gestationnel et le poids de naissance sont faibles. Le FERROSTRANE® nourrissons, seule spécialité liquide disposant d'une AMM en France dans cette indication, est inadapté (excipients à effet notoire, osmolalité > 4000 mOsm/L). Une préparation hospitalière de fumarate ferreux à 5 mg/mL de fer éléments a été développée pour répondre à ces besoins spécifiques.[1]



Objectif : Développer et valider une méthode de dosage indicatrice de stabilité et établir les profils de dégradation du fumarate de fer seul et dans la matrice.

Résultats & Discussions

Validation de la méthode de dosage

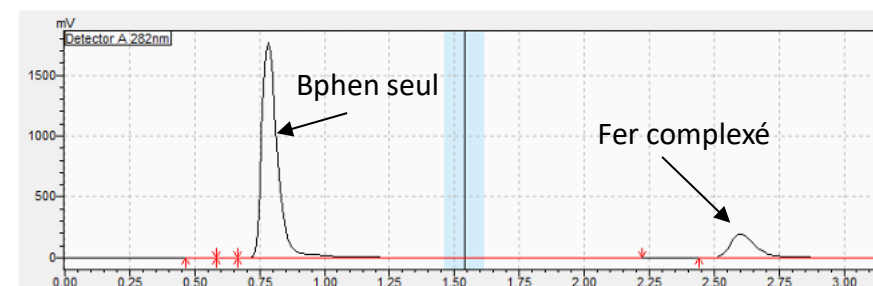
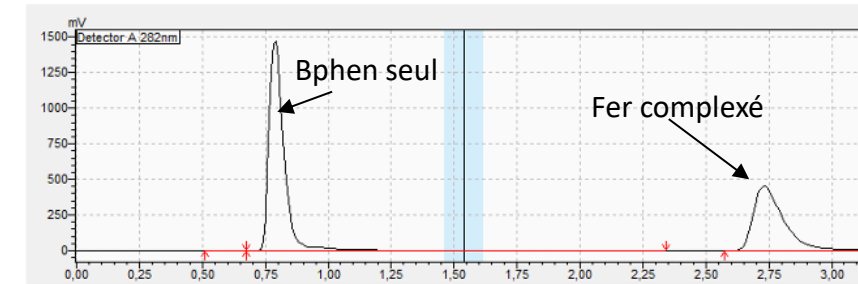
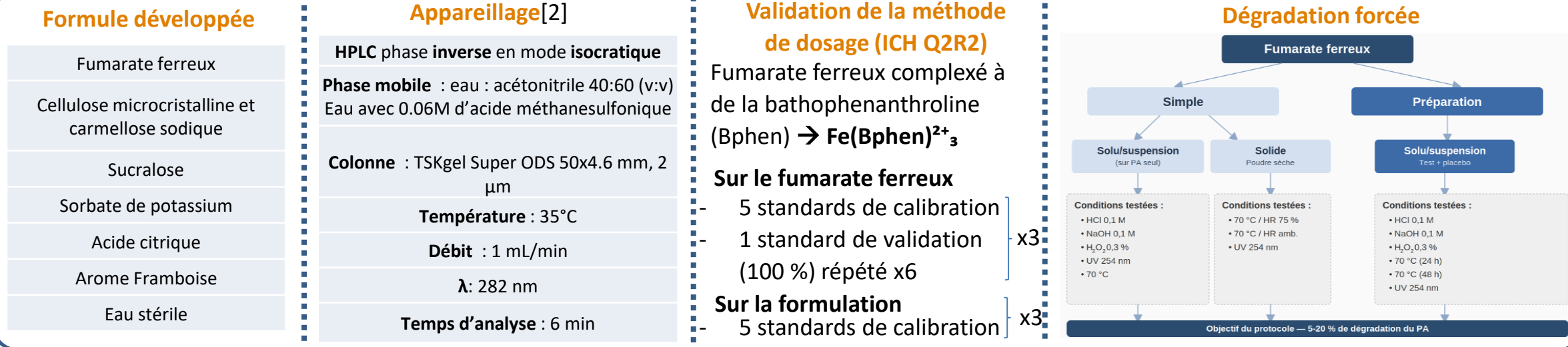
Paramètres		Résultats
Spécificité		Absence d'interférences
Fonction de réponse	Loi dose réponse	Réponse linéaire D1 (PA seul) : $Y = 1,26 \cdot 10^6 \cdot X + 93\,494$; $R^2 = 0,996$ D2 (PA + matrice) : $Y = 1,20 \cdot 10^6 \cdot X - 107\,944$; $R^2 = 0,991$ Défaut d'ajustement non détecté : D1 $p = 0,477$; D2 $p = 0,783$.
	Intervalle de validation	60 – 140 % de la teneur nominale (2,83 µg/mL = 100 %).
	Effet matrice	Absence d'effet matrice significatif Comparaison des pentes : $p = 0,104$ Comparaison des ordonnées à l'origine : $p = 0,086$
Fidélité	Répétabilité (intra-jour)	CV = 0,65 % — IC 95 % [0,48 ; 1,00] %
	Fidélité intermédiaire (inter-jour)	CV = 0,75 % — IC 95 % [0,53 ; 1,31] %
Justesse		Recouvrement : 101.19 % — IC 95 % = [100.23 ; 102.15]
LOD / LOQ		LOD = 0,10 µg/mL LOQ = 0,29 µg/mL

- La méthode est linéaire, juste et fidèle
- Absence d'effet matrice

Conclusion

La méthode satisfait aux critères de l'ICH Q2(R2) avec un étalonnage en matrice. Le fumarate ferreux se dégrade principalement par oxydation du Fe^{2+} , accélérée par les oxydants, le pH basique, la chaleur et les UV. Ces données orienteront le conditionnement et le stockage de la préparation, évalués dans l'étude de stabilité en cours.

Matériels et méthodes



Dégradation forcée

Étude de dégradation forcée — synthèse des résultats						
Matrice	État du PA	Dégradant	Temps	Dégradation (%)	C1*	C2**
Simple	Solu/suspension	HCl 0,1 M	24 h	10,4	✓	X
	Solu/suspension	NaOH 0,1 M	30 min	21,1	X	✓
	Solu/suspension	H ₂ O ₂ 0,3 %	1 min	89,6	X	✓
	Solu/suspension	UV 254 nm***	24 h	16,0	✓	X
	Solu/suspension	70 °C	24 h	61,8	X	✓
	Solide	70 °C / HR 75 %	24 h	17,2	✓	X
	Solide	70 °C / HR amb.	24 h	19,6	✓	X
	Solide	UV 254 nm***	24 h	13,4	✓	X
Préparation	Solu/suspension	HCl 0,1 M	24 h	7,2	✓	X
	Solu/suspension	NaOH 0,1 M	2 h	53,5	X	✓
	Solu/suspension	H ₂ O ₂ 0,3 %	5 min	64,8	X	✓
	Solu/suspension	70 °C	24 h	12,9	✓	X
	Solu/suspension	70 °C	48 h	18,6	✓	X
	Solu/suspension	UV 254 nm***	24 h	29,4	X	✓

- Aucune condition inerte** : perte ≥ 5 % dans toutes les conditions.
 - H₂O₂/NaOH** : perte > 20 % en moins de 2 h (Fenton [3] ; hydrolyse du Fe^{2+} accélérant son oxydation).
 - Chaleur (suspension)** : PA seul > préparation, protection attribuée au pH acide (acide citrique).
 - UV-C** : préparation > PA seul, photoréactivité des complexes $Fe(III)$ -carboxylates [4] ; hors ICH Q1B.
 - État solide** : perte de 13 à 20 %, sans effet aggravant de l'humidité.
- Voie commune : oxydation $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$, modulée par l'oxygène et le pH.[3][4]

*C1 : dégradation 5-20 % (objectif)

**C2 : hors 5-20 % (>20 % précoce ou <5 % lointain)

***UV 254 nm : exposition UV-C