

Étude préliminaire de la stabilité des solutions diluées de Raltitrexed :

A. Beaufils, H. Sadou Yaye, H. Aouati, M. Babiard, P. Tilleul

PUI, Laboratoire de Contrôle

CHU de la Pitié Salpêtrière

Introduction

Le raltitrexed est un cytotoxique utilisé dans la prise en charge de certains cancers colorectaux métastatiques. Les informations disponibles relatives à la stabilité du produit dilué sont peu nombreuses, et limitent la stabilité des poches de raltitrexed à 24h après reconstitution. **L'objectif de ce travail a été de développer une méthode indicatrice de stabilité du raltitrexed (SIAM) par chromatographie liquide haute performance (CLHP) permettant d'étudier sa stabilité dans les conditions réelles d'utilisation.**

Matériel et Méthode

Réactifs :

- Substance chimique de référence (SCR) du raltitrexed
- Spécialité de raltitrexed : Tomudex®

Système de CLHP :

- Pompe quaternaire, détecteur à barette de diodes et injecteur automatique (Dionex). Pilotage par logiciel Chromeleon®
- Colonne greffée C18, 250 mm x 4,6 mm x 5micromètre (Phenomex), thermostatée à 25 +/- 0,5 °C
- Détection à 222 nm

Phase mobile et séparation :

- La phase mobile est constituée d'eau et d'acide orthophosphorique à pH 2,2 (solvant A) et d'acétonitrile (solvant B).
- La séparation est réalisée en mode gradient (0-10 min : 10% B, 10-20 min : 20 % B, 20-25 min : 100% B, 25-30 min : 10% B).

1. Validation de la méthode :

- Sur 3 jours en évaluant la linéarité, la spécificité, la sélectivité, la fidélité, l'exactitude, la limite de détection (LOD) et la limite de quantification (LOQ).

2. Evaluation de la stabilité intrinsèque du raltitrexed SCR dans différentes conditions de stress :

- H₂O₂ 0,1%, NaOH 0,1%, HCl 0,1%, thermolyse à 80°C et photolyse UV.

3. Evaluation de la stabilité du raltitrexed (Tomudex®) dans des solutions diluées :

- Conditionnement : Vials en verre ou poches en polyoléfine
- Solution de dilution : glucose 5% ou NaCl 0,9%
- Conditions de stockage : à la lumière, à l'abri de la lumière, dans une étuve à 30°C ou au réfrigérateur (4°C – 8°C)

Résultats

La SIAM par CLHP a permis d'obtenir des pics fins et bien résolus entre le raltitrexed et ses produits de dégradation. La photolyse UV s'est avérée la plus stressante générant de nombreux produits de dégradation.

Paramètres	Résultats	J0				J2				J5			
		Moyenne	Ecart type	%	IC 95	Moyenne	Ecart type	%	IC 95	Moyenne	Ecart type	%	IC 95
Linéarité													
Monohydrate de raltitrexed													
Concentrations (µg/mL)	[5 ; 80]												
Pente	0.60												
Ecart type de la pente	0.068												
Ordonné à l'origine	-0.066												
Ecart type ordonné	0.296												
Coefficient de Corrélation	0.998												
Raltitrexed (Tomudex®)													
Pente	0.60												
Ecart type de la pente	0.007												
Ordonné à l'origine	-0.14												
Ecart type ordonné	0.113												
LOD (µg/mL)	0.5												
LOQ (µg/mL)	3												
Fidélité													
Répétabilité	2.93%												
Reproductibilité	3.23%												
Exactitude													
Recouvrement	100.89												
Ecart type	5.5												
IC 95%	[98.1 ; 103.6]												

Tableau 2 : Résultats de la stabilité du Tomudex® jusqu'à J5. Les moyennes représentent l'aire des pics obtenus en CLHP.

Les résultats préliminaires de la stabilité sur deux lots différents, montrent à J2 des concentrations en raltitrexed supérieures à 95% des moyennes à T0 et ce dans toutes les conditions. A partir de J5, les solutions ne sont plus stables dans certaines conditions (valeurs inférieures à 95% du tableau 2)

Discussion- Conclusion

La SIAM a permis de quantifier le raltitrexed en présence de ses produits de dégradation. Les résultats préliminaires ont démontré la stabilité des solutions diluées sur au moins 48 heures. L'augmentation de la durée de stabilité des poches diluées évite le gaspillage et a donc un intérêt financier et logistique.