

Développement et validation d'une méthode LC-MS pour l'étude de stabilité de solutions de prostaglandine E₁

D. Palmero^{1,2}, E. Chavan¹, L. Berger², H. Henry³, J.-F. Tolsa⁴, A. Pannatier¹, F. Sadeghipour^{1,2}

¹Section des Sciences Pharmaceutiques, Ecole de Pharmacie Genève-Lausanne, Université de Genève; ²Service de Pharmacie, ³Laboratoire de Chimie Clinique, ⁴Service de Néonatalogie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne.

Introduction

Dans le Service de Néonatalogie du CHUV, les perfusions iv continues des médicaments sont préparées et changées toutes les 24h. La prostaglandine E₁ (PGE₁) est un médicament coûteux, administré en iv continu chez le nouveau-né souffrant d'une cardiopathie congénitale pour maintenir temporairement la perméabilité du canal artériel. En règle générale, moins de la moitié de la perfusion est administrée au patient après 24h. Dans ce cas, le solde est jeté et une nouvelle perfusion est préparée et administrée par le personnel infirmier.

Objectif

L'objectif de ce travail était de développer et de valider une méthode LC-MS de quantification de la PGE₁ afin d'évaluer la stabilité effective des solutions et de détecter ses produits de dégradation.

Méthode

Développement de la méthode LC-MS:

- **LC → RPLC:**
 - phase stationnaire: colonne C18 3.5µm 2.1 x 100mm
 - phase mobile: H₂O-ACN + 0.1% acide formique en mode gradient
- **MS → HRMS:**
 - source ESI
 - analyseur de masse Orbitrap
 - mode full scan *m/z* 50-500
- Recherche des conditions LC-MS optimales à l'aide d'un mélange de PGE₁ et de 10 impuretés disponibles dans le commerce

Validation de la méthode LC-MS:

- **Sélectivité:**
 - dégradations forcées de PGE₁ par traitement acide, basique, oxydant, thermique et UV
 - **Fonction de réponse, justesse, fidélité, exactitude, linéarité, intervalle de dosage:**
 - selon recommandations de la SFSTP¹
 - standards d'étalonnage: 5 niveaux, 2 répétitions, sans la matrice
 - standards de validation: 3 niveaux, 3 répétitions, dans la matrice
 - Carry-over
 - Stabilité des échantillons à 4 et -20°C
- } 4 séries

Résultats

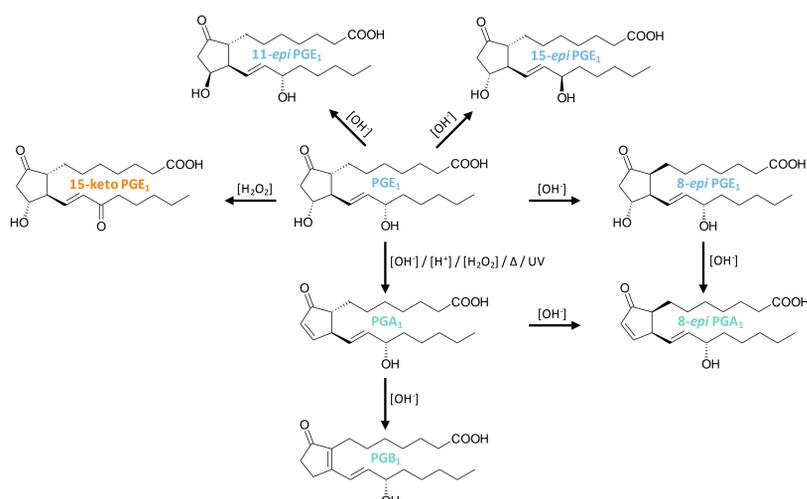


Figure 1: Produits de dégradation de PGE₁ observés lors des dégradations forcées

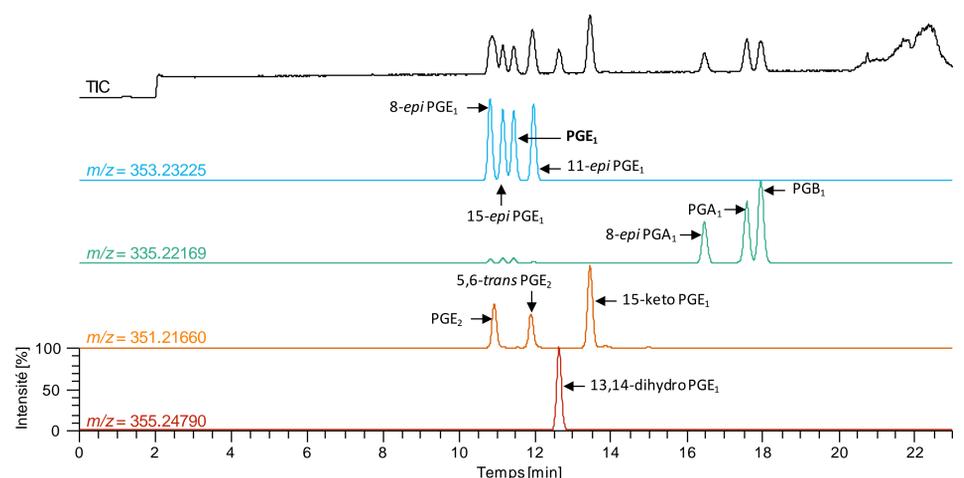


Figure 2: Analyse du mélange de PGE₁ et des 10 impuretés obtenues dans le commerce

- Sélectivité: facteur de résolution (R_s) 1.35
 - Fonction de réponse: régression linéaire pondérée ($1/x$), $R^2 \geq 0.9985$
 - Justesse: biais -1.8 à 0.3%
 - Répétabilité & fidélité intermédiaire: CV 1.9 à 4.7%
- Limites d'acceptation: ±8%, pour un intervalle de dosage compris entre 0.100 et 0.188µg/ml**
- Stabilité des échantillons: à 4°C: après 9h: 100.9 ± 2.4%
à -20°C: après 1 semaine: 91.8 ± 5.4%, après 2 semaines: 93.3 ± 7.6%

Discussion - Conclusions

Une méthode LC-MS de quantification de la PGE₁ et de détection de ses produits de dégradation a été développée et validée. Sur la base des résultats obtenus, cette méthode pourra être appliquée pour l'étude de la stabilité effective de solutions de PGE₁.

¹Commission SFSTP. Validation des procédures analytiques quantitatives - Harmonisation des démarches. *STP Pharma Pratiques* 2003;13:101-38.