

Etude de la stabilité physico-chimique de solutions de 5-fluorouracile diluées en poches polyoléfine a des concentrations comprises entre 9 et 15 mg/ml

Bataillard Thomas^a, Lethier Lydie^c, Ben Mahi Maurad^a, Peudepiece Cédric^a, Chatelain Jerome^a, Fagnoni-Légit Christine^a, André Claire^{a,c}, Guillaume Yves^{a,c}

^a - Pôle Pharmacie, CHU Jean Minjoz, 3 bd Fleming, 25030 Besançon - PEPITE EA4267, Univ. Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France - ^c - Pôle Chimie Analytique Bioanalytique et Physique, UMR INSERM 1322 LINC, Laboratoire de Recherches Intégratives en Neurosciences et Psychologie Cognitive, Univ. Franche - Comté yves.guillaume@univ-fcomtre.fr

INTRODUCTION

Le 5-Fluorouracile (5FU) est un agent chimio thérapeutique couramment utilisé en oncologie. La pharmacie hospitalière du CHU de Besançon a commencé à produire du 5-FU à des doses arrondies standardisées en février 2024, allant de 500 à 800mg, diluées dans des poches de 50mL de chlorure de sodium 0,9%. En mettant en œuvre le concept de dose banding pour le 5FU, la pharmacie sécurise le circuit des préparations et diminue le temps d'attente des patients.

OBJECTIF

Étudier la **stabilité physico-chimique** de préparations de **5-FU**
Concentration: **[9,0 ; 15,0] mg/mL**
Conditions :
[2 ; 8]°C pendant 106 jours
et
25°C pendant 24 heures

MATERIEL ET METHODE

Méthode de dosage (validée selon les normes ICH):

Méthode: CLHP avec détecteur à barrette de diode (270 nm)

Phase stationnaire: colonne **C18** 4.6 mm x 250 mm, 5 µm

Température: 25°C

Phase mobile: **isocratique** (eau + 0.05% H3PO4) + méthanol

Débit: **0,5mL/min**

Volume d'injection: **1µL**

Dégradation forcée : HCl 1M ; NaOH 1M ; H2O2 50%

Etude de stabilité (sur 106 jours et 24 heures):

Matériel : 5-FU PFIZER® 50mg/mL ; poches en polyoléfine (POF) (Easyflex®, MacoPharma®)

3 poches sont préparées diluées dans NaCl 0.9% (9.0mg/mL (A) ; 12.0 mg/mL (B) ; 15.0 mg/mL (C))

Conditions de conservations: à l'abri de la lumière, [2 ; 8]°C, pendant 106 jours

Stabilité chimique : Concentration et facteur de pureté (CLHP); pH; osmolarité

Stabilité physique : Examen visuel (précipité, changement de couleur); turbidimétrie à 600 nm (examen subvisuel); colorimétrie : diagramme de chromaticité : CIE (Lx*y*)

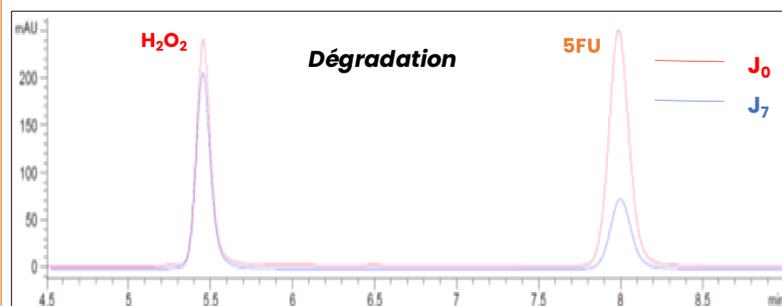
RESULTATS & DISCUSSION

Méthode de dosage :

Table 1 : Caractéristiques de la méthode

Molécule	m_1^*	m_0^*	r^2	Justesse (%)	Fidélité (%)	LD (mg/L)	LQ (mg/L)
5-FU	1042.9	356.84	0.999	98.9 -102.0	0.92- 1.19	0.060	0.080

Linéarité (**Peak area**= $m_1 \cdot C_{5FU}$ (mg/mL)+ m_0), justesse, fidélité, limite de détection (LD) et de quantification (LQ)



Pureté du pic chromatographique 5FU pour les poches A, B et C :

Angle de pureté (0.050) < seuil de pureté (0.200) → pic du 5-FU parfaitement pur = **Spécificité élevée**

Capacité indicatrice de la méthode : **diminution de la surface du pic 5FU**

Stabilité physique et chimique :

Dans les 2 conditions d'études (106 jours, 2-8°C à l'abri lumière et 24 h, température ambiante (25°C) à la lumière naturelle) et pour les 3 poches A B et C :

- **Examen visuel et subvisuel** : Solution parfaitement limpide, transparente, aucun précipité observé, examen subvisuel négatif (Abs < 0.010 AU)

- **Examen CIE** (Lx*y*) : chromaticité x* (-0.098), chromaticité y* (0.124), luminosité L (99.98%), pas de variation de couleur ($\Delta E < 0.01$)

- Pas de modification de pH, d'osmolarité, de concentration et de la pureté du pic 5-FU

Table 2 : Caractéristiques chimique de la poche A conservée entre [2 ; 8]°C

Day	0	3	7	14	21	28	35	43	51	56	63	106
pH	9.31	9.44	9.40	9.43	9.47	9.47	9.38	9.48	9.39	9.42	9.50	9.47
Osmolality	399	396	396	398	399	400	398	397	402	401	398	397
5-FU (%) *	100	102.3	100.68	101.89	100.72	104.26	103.06	102.00	102.22	103.49	102.81	102.95

*En pourcentage de la concentration initiale

Table 3 : Caractéristiques chimique de la poche conservée en ambiant

t(h)	5-FU (%)*	pH	Osmolality
0 h	100.00	9.41	395
4 h	100.11	9.41	394
8 h	100.18	9.31	396
24 h	100.47	9.45	399

*En pourcentage de la concentration initiale

Figure 1 : Evolution du pic chromatographique entre les jours 0 et 106

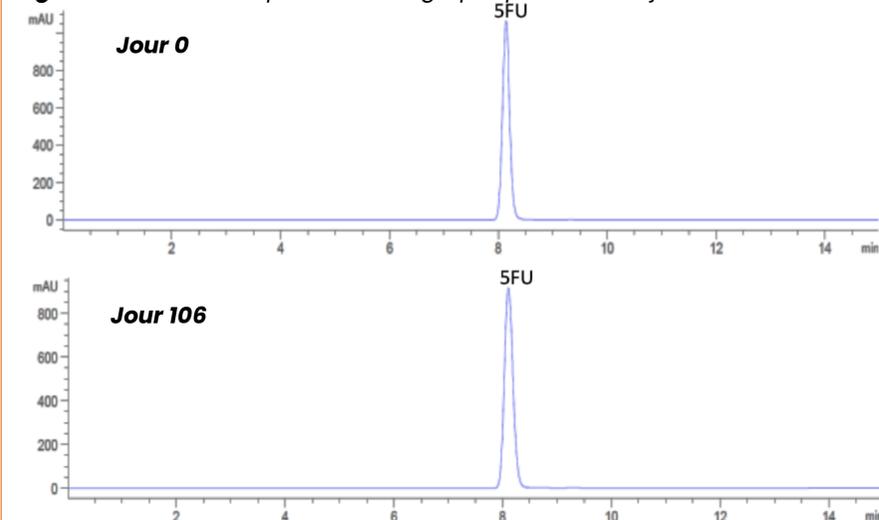
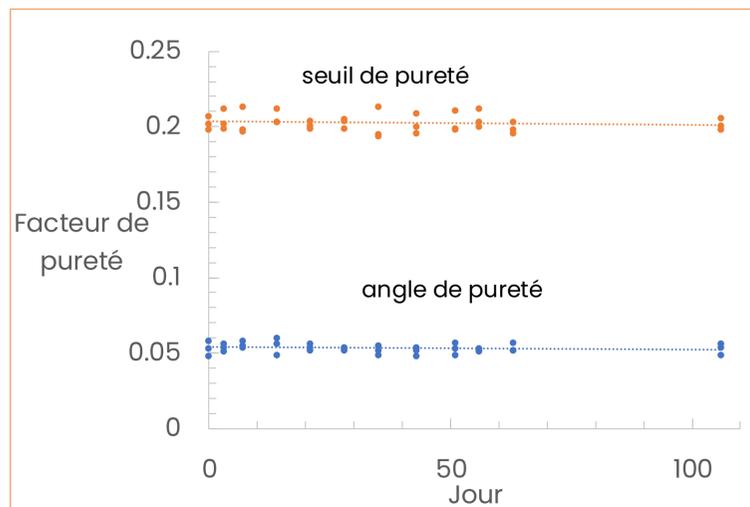


Figure 2 : Evolution du facteur de pureté en fonction du temps



CONCLUSION

Les poches de 5-FU (NaCl 0.9%) à des doses standards allant de 500 mg à 800 mg, diluées dans du NaCl à des concentrations comprises entre 9.0 mg/mL - 15 mg/mL sont stables **106 jours** à l'abri de la lumière, quand stockées à 2°C-8°C et **24 h** à la lumière quand stockées à température ambiante (25°C).